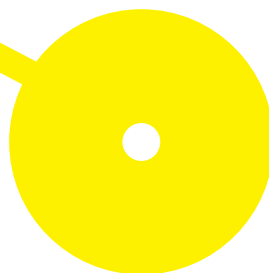




Eficácia e toxicidade dos inibidores de FLT3 no tratamento da leucemia mielóide aguda em contexto de ensaio clínico – Revisão sistemática

Ana Maria Gomes Correia

10/2021





**ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE**

**Eficácia e toxicidade dos inibidores de FLT3 no tratamento da leucemia mielóide aguda em
contexto de ensaio clínico – Revisão sistemática**

Autor

Ana Maria Gomes Correia

Orientadoras

Prof. Doutora Rita Ribeiro da Silva, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade
do Porto, Instituto Português de Oncologia do Porto

Doutora Teresa Ribeiro, Instituto Português de Oncologia do Porto

Prof. Doutora Sandra Marlene Mota, Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA), Escola
Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Dissertação apresentada(o) para cumprimento dos requisitos
necessários à obtenção do grau de **Mestre em Análises Clínicas e
Saúde Pública – Área de Especialização em Imunohemoterapia e
Transplantação** pela Escola Superior de Saúde do Instituto
Politécnico do Porto.

Agradecimentos

Gostaria de fazer um agradecimento especial à Prof. Doutora Rita Ribeiro da Silva e à Doutora Teresa Ribeiro pela aprendizagem que foi profundamente enriquecedora, mas essencialmente agradecer por todo o empenho, amizade e apoio incondicional indispensável na realização desta dissertação. O meu sincero obrigado pela dedicação.

À Escola Superior de Saúde, por me ter proporcionado um ambiente acolhedor, rodeado de profissionais com formação de excelência e qualidade.

Ao meu namorado, pela paciência e disponibilidade, que sempre me incentivou e acreditou na execução deste trabalho.

Aos meus pais e irmãos, que com incentivo, amor e motivação, me acompanharam ao longo da vida.

Aos colegas de mestrado que comigo partilharam esta experiência.

À minha colega de trabalho Marta Figueiredo por toda amizade e palavras de incentivo.

Todos eles foram essenciais na minha aprendizagem como pessoa e profissional.

A todos um sincero obrigado pelo apoio e disponibilidade prestados durante todo o percurso, fico grata pela simpatia e por todo o auxílio que me prestaram no decorrer deste mestrado.

Resumo

Introdução: A leucemia mielóide aguda (LMA) caracteriza-se pela proliferação clonal de mieloblastos, apresentando alterações citogenéticas e moleculares particulares. O gene *FLT3* está mutado em aproximadamente um terço dos doentes, conferindo pior prognóstico se houver duplicação interna em *tandem*. Vários inibidores de *FLT3* foram desenvolvidos, com diferentes especificidades, farmacocinéticas e toxicidades.

Objetivos: Analisar a utilização dos inibidores do *FLT3* no tratamento da LMA em diferentes cenários clínicos e clarificar a sua eficácia e toxicidade.

Metodologia: Revisão sistemática de ensaios clínicos com inibidores de *FLT3* na *Web of Science* e *Pubmed*, publicados entre 2011 e 2021.

Resultados: Um total de 23 artigos foram incluídos nesta revisão, compreendendo ensaios clínicos de fase II e III, avaliando sete inibidores de *FLT3* (midostaurina, gilteritinib, sunitinib, sorafenib, quizartinib, lestaurtinib e pexidartinib). Os grupos experimentais apresentaram taxas de resposta global superiores nos diferentes contextos clínicos, um aumento da sobrevida global e uma maior frequência de trombocitopenia, neutropenia, anemia, neutropenia febril e infeções em comparação com os grupos controlo.

Conclusão: Os inibidores de *FLT3* demonstraram melhorias no prognóstico dos doentes com LMA, quer em combinação com o tratamento dos casos recém-diagnosticados, quer nos casos de recidiva/refractoriedade, com um perfil de toxicidade aceitável.

Palavras-chave: Leucemia mielóide aguda, *FLT3*, inibidores do *FLT3*, tratamento, ensaio clínico

Abstract

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by clonal proliferation of myeloblasts, with particular cytogenetic and molecular alterations. The *FLT3* gene is mutated in approximately one-third of patients, conferring a worse prognosis if there is internal tandem duplication. Several *FLT3* inhibitors have been developed, with different specificities, pharmacokinetics and toxicities.

Objective: Analyze the use of *FLT3* inhibitors in the treatment of AML in different clinical scenarios and to clarify their efficacy and toxicity.

Methodology: Systematic review of clinical trials with *FLT3* inhibitors on the Web of Science and Pubmed, published between 2011 and 2021.

Results: A total of 23 articles were included in this review, comprising phase II and III clinical trials evaluating seven *FLT3* inhibitors (midostaurin, gilteritinib, sunitinib, sorafenib, quizartinib, lestaurtinib and pexidartinib). Experimental groups showed higher overall response rates in different clinical settings, an increased overall survival and a higher frequency of thrombocytopenia, neutropenia, anemia, febrile neutropenia and infections compared to control groups.

Conclusion: *FLT3* inhibitors led to improvements in the prognosis of patients with AML, either in the treatment of newly diagnosed cases or in cases of relapse/refractority, with an acceptable toxicity profile.

Keywords: Acute myeloid leukemia, *FLT3*, *FLT3* inhibitors, treatment, clinical trial

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Leucemia mielóide aguda.....	2
1.1.1. Definição.....	2
1.1.2. Epidemiologia.....	2
1.1.3. Diagnóstico.....	3
1.1.4. Classificação.....	5
1.1.5. Prognóstico.....	7
1.1.6. Tratamento.....	9
1.1.7. Doença residual mensurável (DRM).....	10
1.1.8. Toxicidade.....	11
1.2. Gene <i>FLT3</i>	11
1.2.1. Função do <i>FLT3</i>	11
1.2.2. Mutações do <i>FLT3</i>	13
1.2.3. Inibidores do <i>FLT3</i>	13
2. Objetivos.....	17
3. Métodos.....	17
3.1. Pesquisa.....	17
3.2. Identificação e seleção dos estudos:.....	17
3.3. Recolha e tratamento dos dados:.....	18
4. Resultados.....	19
4.1. Descrição dos estudos e dos cenários clínicos da utilização dos inibidores de <i>FLT3</i>	20
4.2. Eficácia dos inibidores de <i>FLT3</i>	29
4.2.1. Sobrevida livre de eventos.....	29
4.2.2. Sobrevida livre de doença.....	30
4.2.3. Sobrevida global.....	31
4.3. Toxicidade dos inibidores de <i>FLT3</i>	40
4.3.1. Toxicidade hematológica.....	40
4.3.2. Toxicidade não-hematológica.....	42
5. Discussão.....	47
6. Conclusão.....	51

7. Referências Bibliográficas.....	52
I.Estratégia de pesquisa	60
II.Características gerais dos estudos	62

Índice de Figuras

Figura 1. Epidemiologia da LMA em Portugal	3
Figura 2. Vias de sinalização ativadas pelo receptor FLT3.....	12
Figura 3. Diagrama de fluxo PRISMA representativo da seleção dos estudos.....	19

Índice de Tabelas

Tabela 1.Classificação da LMA e neoplasias relacionadas segundo a OMS, 2016.....	6
Tabela 2. Estratificação do risco com base nas alterações citogenéticas e moleculares.	8
Tabela 3. Inibidores de FLT3.	16
Tabela 4. Identificação dos estudos incluídos na revisão sistemática	20
Tabela 5. Cenários de utilização dos inibidores de FLT3 em ensaio clínico.....	28
Tabela 6.a. Avaliação da eficácia dos ensaios clínicos de fase I/II.....	33
Tabela 6.b. Avaliação da eficácia dos ensaios clínicos de fase II.....	33
Tabela 6.c. Avaliação da eficácia dos ensaios clínicos de fase III.....	33
Tabela 7. Toxicidades mais frequentes relacionadas com tratamento.....	44
Tabela 8. Estratégia de pesquisa.....	60
Tabela 9. Caracterização dos doentes.....	62
Tabela 10. Ensaios clínicos de fase I/II.....	65
Tabela 11. Ensaios clínicos de fase II.....	66
Tabela 12. Ensaios clínicos de fase III.....	70

Lista de Abreviaturas

CD	<i>Cluster</i> de diferenciação
CFM	Citometria de fluxo multiparamétrica
CN	Citogenética normal
CR	Resposta completa (do inglês <i>complete response</i>)
CSF-1R	Receptor do fator estimulante de colônias 1 (do inglês <i>Colony stimulating factor 1 receptor</i>)
DFS	Sobrevida livre de doença (do inglês <i>disease-free survival</i>)
dPCR	Reação em cadeia da polimerase digital (do inglês <i>Digital Polymerase Chain Reaction</i>)
DRM	Doença residual mensurável
EC	Ensaio clínico
EFS	Sobrevida livre de eventos (do inglês <i>Event-free survival</i>)
ELN	<i>European LeukemiaNet</i>
FAB	<i>French-American-British</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FISH	Hibridização fluorescente <i>in situ</i> (do inglês <i>Fluorescence in situ hybridization</i>)
FLT3	Gene <i>FMS-like tyrosine kinase 3</i>
FLT3L	Ligando do FLT3
DECH	Doença do enxerto-contrá-hospedeiro
HHT	Homoharringtonina ou mepesuccinato de omacetaxina
HLA	Antigénio leucocitário humano (do inglês <i>Human Leucocyte Antigen</i>)
ITD	Duplicação interna em <i>tandem</i> (do inglês <i>Internal Tandem Duplication</i>)
ins	Inserção
inv	Inversão
KIT	Gene <i>KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase</i>
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LPA	Leucemia Promielocítica Aguda
MO	Medula óssea
MPO	Mieloperoxidase
NGS	Sequenciação de nova geração (do inglês <i>Next-Generation Sequencing</i>)

OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Sobrevida Global (do inglês <i>overall survival</i>)
PAS	<i>Periodic acid-Schiff</i>
PDGFD	Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (do inglês <i>Platelet-derived growth factor receptor</i>)
PKC	Proteína quinase C
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RA	<i>Ratio</i> alélico
RQ-PCR	Reação em cadeia da polimerase em tempo real (do inglês <i>Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
RT-PCR	<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
SMD	Síndrome mielodisplásica
SP	Sangue periférico
t	Translocação
TKD	Domínio da tirosina quinase (do inglês <i>Tyrosine-kinase domain</i>)
TCPH	Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas
TRG	Taxa de resposta global (ORR, <i>overall response rate</i>)
VEGFR	Receptor do fator de crescimento endotelial vascular (do inglês <i>Vascular endothelial growth factor</i>)
WT	<i>Wild type</i>

1. Introdução

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal de mieloblastos que se acumulam na medula óssea (MO) e na circulação sanguínea periférica, com uma capacidade de diferenciação anômala, constituindo pelo menos 20% das células nucleadas presentes na MO ou sangue periférico (SP).(1,2) Trata-se da forma mais frequente de leucemia aguda em adultos, afetando três a quatro indivíduos em cada cem mil, em todo o mundo.(2) A sua incidência global tem vindo a aumentar, esperando-se aproximadamente 109.000 novos casos em 2022. Apesar da maioria dos doentes responder à quimioterapia, o prognóstico é adverso. As taxas médias de sobrevida global (OS, do inglês *overall survival*) aos 5 anos têm vindo a melhorar, essencialmente nos doentes com menos de 60 anos, mas mantêm-se inferiores a 50%, devido sobretudo à recidiva da doença.(3)

Ao longo das últimas décadas constatou-se que a resposta dos doentes com LMA ao tratamento é muito heterogénea. A estratificação dos doentes em grupos de risco e a utilização de estratégias terapêuticas ajustadas a cada grupo tem como objetivo a melhoria do prognóstico. A estratificação prognóstica atual tem por base as características citogenéticas e moleculares das células neoplásicas, a resposta à indução com quimioterapia convencional e a existência de comorbilidades. (4,5)

A descoberta de novas mutações genéticas na LMA, em particular dos genes *FLT3*, *NPM1* e *CEBPA*, e a constatação de que a sua presença em doentes com LMA se correlaciona significativamente com o seu prognóstico, levou a que a pesquisa destas mutações fosse recomendada na estratificação do prognóstico de doentes pela *European LeukemiaNet* (ELN) em 2017.(6)

Cerca de um terço dos doentes com LMA apresentam mutações do *FLT3* (*FLT3+*). Os casos com duplicação interna em *tandem* (ITDs) no *FLT3* têm pior prognóstico, particularmente se o *ratio* alélico (RA, relação entre os alelos *FLT3* mutados e os alelos *FLT3 wild-type*) for elevado (≥ 0.5). Nestes doentes verifica-se uma maior taxa de resistência à quimioterapia intensiva, menores taxas de resposta à terapia de resgate e menor OS.(7) A identificação das mutações *FLT3* como alvo terapêutico criou a oportunidade de melhorar o prognóstico dos doentes com LMA. Foram para isso desenvolvidos inicialmente inibidores de *FLT3* de 1ª geração (midostaurina, lestaurtinib, sunitinib, sorafenib), tendo surgido mais recentemente os de 2ª geração (gilteritinib, quizartinib e crenolanib). Os resultados obtidos na monoterapia com os fármacos de 1ª geração foram, no entanto, desanimadores, registando-se apenas uma

diminuição transitória da contagem de blastos periféricos.(8) Daí a necessidade de testar os inibidores do FLT3 em diferentes combinações e em doentes em diferentes fases de evolução da doença.(9)

1.1. Leucemia mielóide aguda

1.1.1. Definição

A LMA é uma neoplasia hematológica de carácter heterogéneo, caracterizada pela proliferação de precursores mielóides (mieloblastos) com capacidade de diferenciação limitada.(10,11) Os elementos chave da fisiopatologia da LMA parecem ser o bloqueio de diferenciação, a rápida proliferação celular e a redução da apoptose. O bloqueio na diferenciação celular provoca uma redução abrupta na produção de células sanguíneas normais, provocando citopenias e os sintomas relacionados.(12,13)

A heterogeneidade da LMA envolve alterações genéticas e epigenéticas, incluindo conjuntos distintos de anomalias citogenéticas e mutações somáticas, resultando numa variedade de características morfológicas, imunofenotípicas, citogénéticas, biomoleculares e clínicas.(14)

1.1.2. Epidemiologia

A LMA é a leucemia aguda mais comum em adultos, representando cerca de 80% dos casos neste grupo. A idade média no diagnóstico é de aproximadamente 68 anos, com 6% dos doentes com menos de 20 anos e 34% dos doentes com 75 anos ou mais.(4,5) Apesar da maioria dos doentes responder à quimioterapia, o prognóstico é adverso, com taxas médias de sobrevivência global aos 5 anos inferiores a 50%.(15)

A incidência da LMA é superior no sexo masculino, na razão de aproximadamente 3:1.(16) A incidência mundial tem vindo a aumentar, esperando-se que passe de 103.000 novos casos em 2018 para quase 115.000 novos casos em 2028. Este aumento da incidência está relacionado com o envelhecimento da população e o número crescente de doentes tratados para outras doenças oncológicas com risco para desenvolvimento de LMA secundária.(17)

Em Portugal, dados de 2018, indicavam uma prevalência de 709 doentes com LMA, e de aproximadamente 250 novos casos por ano, com uma maior incidência em indivíduos com 70-79 anos (Figura 1).(18)

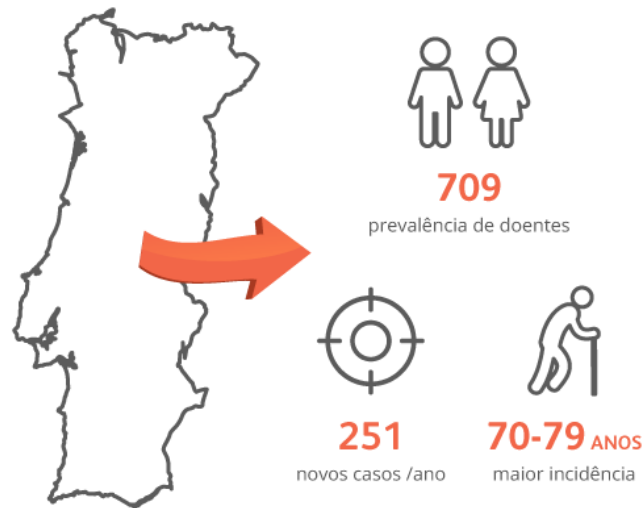


Figura 1. Epidemiologia da LMA em Portugal. Adaptada de www.pfizer.pt/pt-pt/leucemia-mieloide-aguda.(18)

1.1.3. Diagnóstico

A classificação da OMS das neoplasias hematológicas, proposta pela primeira vez em 2001 e revista em 2008 e 2016, está formalmente estabelecida como guia orientador para o diagnóstico destas patologias. O diagnóstico de LMA evoluiu significativamente ao longo dos últimos anos.(1, 21)

Perante uma suspeita de LMA, é fundamental a obtenção de uma história clínica completa e a realização dos seguintes exames complementares: hemograma completo com fórmula leucocitária, análise citomorfológica, imunofenotipagem por citometria de fluxo, análise citogenética convencional (cariótipo) e molecular (*Fluorescence In Situ Hybridization*, FISH) e análise de genética molecular para mutações nos genes com relevância clínica.(15)

Morfologia celular

Em termos morfológicos, deve considerar-se uma LMA quando o sangue periférico (SP) ou a medula óssea (MO) revelam uma contagem igual ou superior a 20% de células blásticas, com diferenciação mielóide.(6,19)

Existem contudo algumas exceções, como a presença de alterações citogenéticas como a t(15;17), a inv(16)/t(16;16) ou a t(8;21), em que o diagnóstico de LMA pode ser estabelecido

independentemente da percentagem de blastos na MO. O mesmo se aplica nos casos de diferenciação monocítica, na eritroleucemia aguda e na leucemia eritróide pura.(6)

No passado, as técnicas mais frequentemente utilizadas para identificar a linha celular envolvida eram as técnicas citoquímicas, incluindo a mieloperoxidase (MPO), o negro do Sudão B (SBB), o ácido periódico-Schiff (PAS, do inglês *periodic acid-Schiff*) e a esterase não específica (NSE, do inglês *nonspecific esterase*). Atualmente a imunofenotipagem por citometria de fluxo tornou-se um complemento essencial a estas técnicas.(1)

Imunofenotipagem

A imunofenotipagem por citometria de fluxo é o método de escolha para determinar a linhagem e caracterizar fenotipicamente os blastos leucémicos, através da utilização de painéis de anticorpos monoclonais, específicos de determinados marcadores celulares, conjugados com fluorocromos. Esta etapa do diagnóstico laboratorial permite fazer a distinção entre a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e a LMA, ou definir uma Leucemia Aguda de Linhagem Ambígua. Uma vez definida a LMA, a imunofenotipagem assume ainda um papel fundamental para o diagnóstico da LMA com diferenciação mínima (FAB-M0) e da leucemia megacarioblástica aguda (FAB-M7).(1)

A amplitude dos painéis de anticorpos deve ser suficiente para permitir identificar os diferentes tipos de LMA, de acordo com as classificações existentes, e detetar características imunológicas importantes, como a expressão aberrante ou a co-expressão de determinados antigénios, bem como variações de intensidade da sua expressão que permitam a monitorização de doença residual mensurável (DRM).(20)

Citogenética

A análise citogenética convencional é fundamental na avaliação diagnóstica da LMA. Para além disso, as alterações citogenéticas têm importantes implicações no prognóstico e tratamento dos doentes. A análise de pelo menos 20 metafases em células de MO é essencial para estabelecer uma LMA com cariótipo normal, sendo que a presença de alterações citogenéticas pode ser comprovada em amostra de MO ou SP. Se a análise citogenética convencional não for suficiente para detetar as anomalias presentes, podem ser também utilizados métodos de hibridação fluorescente *in situ* (FISH, do inglês *fluorescence in situ hybridization*) para evidenciar rearranjos génicos.(6)

Genética Molecular

Alterações moleculares, como mutações gênicas ou expressão aberrantes de determinados genes, que não sejam detetáveis por técnicas convencionais, mas que possuam relevância no prognóstico, devem ser estudadas recorrendo a técnicas moleculares. Uma amostra de MO deve ser colhida rotineiramente para o diagnóstico molecular. Idealmente, o DNA e o RNA devem ser extraídos e as células viáveis armazenadas. Caso o número de células seja limitado, a extração de RNA deve ser uma prioridade, porque o RNA é adequado para a triagem molecular de genes de fusão e mutações associadas à LMA.(1) Esta descoberta levou a que o *screening* de mutações ITD do gene *FTL3*, *NPM1* e *CEBPA* tenha sido recentemente recomendado pela ELN e OMS, em doentes com LMA e citogenética normal (CN), em que se preconiza terapêutica com intuito curativo ou melhores cuidados de suporte.(1,21)

1.1.4. Classificação

O sistema de classificação franco-americano-britânico (FAB) representa a primeira tentativa de distinguir os diferentes tipos de LMA. Estabelecido em 1976, o sistema define oito subtipos (M0 a M7) com base nas características morfológicas e citoquímicas das células leucémicas. Contudo, a classificação FAB está em desuso e passou a ser substituída pela classificação da OMS. Em 2001, como parte de um esforço para integrar os avanços feitos no diagnóstico e tratamento da LMA, a OMS introduziu um novo sistema de classificação, ao qual se seguiu uma nova versão em 2008. Desde então, os avanços na análise da expressão gênica e das técnicas de sequenciação, permitiram identificar novos biomarcadores de extrema importância no diagnóstico e prognóstico das entidades atualmente incluídas nesta classificação, e que realçam a importância da inclusão de outras entidades clínicas no futuro. Em 2016 foi publicada a atual revisão desta classificação e que se distingue por incorporar informações genéticas com morfologia, imunofenótipo e apresentação clínica para definir seis entidades principais da doença: 1) LMA com anomalias genéticas recorrentes; 2) LMA com características relacionadas à mielodisplasia; 3) LMA relacionada à terapia; 4) LMA não especificado de outra forma; 5) sarcoma mielóide; e 6) proliferação mielóide relacionada à síndrome de Down (Tabela 1).(10,22,23)

Além disso, as entidades provisórias como a LMA *CEBPA/NPM1* passaram para entidades definitivas enquanto que LMA com mutações *BCR-ABL1* ou *RUNX1* foram introduzidas como entidades provisórias.(22)

Tabela 1. Classificação da LMA e neoplasias relacionadas segundo a OMS, 2016(22)

Leucemia mielóide aguda e neoplasias relacionadas	
1. LMA com anomalias genéticas recorrentes	LMA com t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	LMA com inv(16)(p13.1q22) ou t(16; 16)(p13.1; q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	LPA com <i>PML-RARA</i>
	LMA com t(9;11)(p21.3;q23.3); <i>MLLT3-KMT2A</i>
	LM com t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	LMA com inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM</i>
	LMA (megacarioblástica) com t(1;22)(p13.3;q13.3); <i>RBM15-MKL1</i>
	LMA com <i>BCR-ABL1</i> (entidade provisória)
	LMA com <i>NPM1</i> mutado
	LMA com mutações bialélicas de <i>CEBPA</i>
LMA com <i>RUNX1</i> mutado (entidade provisória)	
2. LMA com alterações de mielodisplasia	
3. LMA, sem outra especificação	LMA com diferenciação mínima
	LMA sem maturação
	LMA com maturação
	Leucemia mielomonocítica aguda
	Leucemia monoblástica/monocítica aguda
	Leucemia eritróide pura
	Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda	
Panmielose aguda com mielofibrose	
4. Neoplasias mielóides relacionadas com terapia	
5. Proliferações mielóides relacionadas à síndrome de Down	Mielopoiese anormal transitória
	LM associado à síndrome de Down
6. Sarcoma mielóide	

1.1.5. Prognóstico

Os fatores de prognóstico na LMA podem ser subdivididos em fatores relacionados com o doente e estado geral de saúde (idade, comorbidades) e fatores relacionados com o clone leucémico. Os fatores relacionados com o doente associam-se a maior mortalidade relacionada com tratamento, enquanto que os fatores relacionados com o clone leucémico estão associados a maior resistência à terapêutica-padrão.(6,22)

Embora os fatores clínicos tenham um papel importante na orientação da terapia, as alterações citogenéticas constituem o fator prognóstico mais importante quanto à probabilidade de remissão completa (CR, do inglês *complete remission*), recidiva e à sobrevida global. Assim, os casos de LMA podem ser estratificados em grupos de risco de prognóstico favorável, intermédio ou adverso com base no perfil citogenético. Os rearranjos cromossómicos t(8; 21), t(15; 17) ou inv(16) conferem um prognóstico favorável, com uma OS aos 3 anos de 66% em doentes com menos de 60 anos, e de 33% em doentes com mais de 60 anos. Em contraste, alterações citogenéticas, como um cariótipo complexo (definido como três ou mais anomalias cromossómicas na ausência de uma das inversões ou translocações recorrentes designadas pela OMS [t(8;21), inv(16) ou t(16;16), t(9;11), t(v;11) (v;q23), t(6;9); inv(3) ou t(3;3)]), que ocorre em 10% a 12% dos doentes, são associadas a um risco significativamente maior de falha do tratamento e morte.(6) Contudo, a estratificação pode ser insuficiente, uma vez que mais de metade dos doentes são colocados no grupo de prognóstico intermédio, na qual 50% destes têm um cariótipo normal (CN) e apresentam maior heterogeneidade na resposta ao tratamento e na sobrevivência.(22,24)

A descoberta de novas alterações moleculares e do seu potencial impacto no prognóstico dos doentes revolucionou o sistema de prognóstico anteriormente proposto, levando à criação de um novo modelo de estratificação pela *European LeukemiaNet - ENL* (Tabela 2). Este modelo baseia-se não só nas características citogenéticas, como também nas características moleculares (incluindo *FLT3-ITD*, *NPM1*, *CEBPA* e *RUNX1*) dos clones leucémicos, permitindo determinar a necessidade de terapêuticas mais agressivas.(6,22,25)

Tabela 2. Estratificação do risco com base nas alterações citogenéticas e moleculares. Adaptado de Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al.(6)

Estratificação do risco	Alterações Genéticas
Favorável	t(8;21)(q22;q22.1); <i>RUNX1-RUNX1T1</i>
	inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i>
	Mutação <i>NPM1</i> sem <i>FLT3-ITD</i> ou com <i>FLT3-ITD</i> <i>ratio</i> alélico baixo (<0,5)
	<i>CEBPA</i> mutado bialélico
Intermédio	Mutação <i>NPM1</i> e <i>FLT3-ITD</i> <i>ratio</i> alélico elevado (> 0,5)
	<i>NPM1 wild type</i> sem <i>FLT3-ITD</i> ou com <i>FLT3-ITD</i> <i>ratio</i> alélico baixo (<0,5) (sem lesões genéticas de risco adverso)
	t(9;21)(p21.3;q23.3); <i>MLL3-KMT2A</i>
	Alterações citogenéticas não classificadas como favoráveis ou adversas
Desfavorável	t(6;9)(p23;q34.1); <i>DEK-NUP214</i>
	t(v;11q23.3); <i>KMT2A</i> reorganizado
	t(9;22)(q34.1;q11.2); <i>BCR-ABL1</i>
	inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); <i>GATA2, MECOM(EVI1)</i>
	-5 ou del(5q); -7; -17 / abn (17p)
	Cariótipo complexo
	Cariótipo monossomal
	<i>NPM1 wild-type</i> e <i>FLT3-ITD</i> <i>ratio</i> alélico elevado (> 0,5)
	Mutação <i>RUNX1</i>
	Mutação <i>ASXL1</i>
Mutação <i>TP53</i>	

1.1.6. Tratamento

O tratamento da LMA envolve terapia de indução inicial e terapia pós-remissão (consolidação). O objetivo da terapia de indução é atingir resposta completa (CR, do inglês *complete response*)¹ (isto é < 5% de blastos na medula óssea), de preferência sem doença residual mensurável (DRM, ver secção 1.1.7).(10) A escolha do tratamento de indução inicial depende do estado funcional do doente (*status* de desempenho e comorbidades), estado biológico da doença (grupos de risco prognóstico e perfil molecular) e objetivos do doente.

Terapia de indução

Para todos os doentes com LMA aptos para tolerar a quimioterapia intensiva com intuito curativo, o tratamento padrão consiste na infusão contínua de citarabina durante 7 dias, associada a uma antraciclina, administrada diariamente durante os primeiros 3 dias. Em termos de tratamento de primeira linha, a citarabina e a daunorrubicina podem atingir taxas de CR de 60–80% para adultos, mas apresentam taxas de sobrevida global curtas. (10,26) A dose padrão de citarabina consiste em 100–200 mg/m² diários. Embora os estudos tenham mostrado maior eficácia em doses mais altas, o benefício adicional é pequeno e apresenta maior toxicidade.(27) A terapia de indução com altas doses de citarabina é geralmente reservada para os casos de doença refratária.(22,28)

A melhor compreensão das alterações genéticas da LMA, nomeadamente das mutações com significado prognóstico, tem possibilitado a descoberta de novos agentes terapêuticos com ação a nível molecular. Nos últimos anos têm sido estudados novos compostos, como inibidores da FLT3, agentes epigenéticos, ou compostos ligados a anticorpos. Dos vários ensaios clínicos com novos agentes terapêuticos concluídos e a decorrer, os inibidores do FLT3 estão nos agentes que se destacam como mais promissores.(10)

Terapia pós-remissão

O objetivo da terapia pós-remissão é aprofundar resposta e prevenir a recidiva da doença. A estratégia utilizada é a consolidação com um esquema de citarabina em dose alta ou intermédia

¹ NOTA: Optou-se por manter algumas abreviaturas em inglês para facilitar o seu reconhecimento, uma vez que são as mais frequentemente utilizadas na literatura.

com ou sem terapias direcionadas e/ou transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH).(15)

O alo-TCPH é um procedimento que permite a reconstituição do sistema hematopoiético do doente, através da utilização de células de um dador histocompatível, isto é, de um dador com semelhança molecular do Antígeno Leucocitário Humano (HLA, do inglês *Human Leucocyte Antigen*). O risco de mortalidade não relacionada com recidiva é alto no alo-transplante, no entanto, o risco de recidiva da doença é reduzido. No entanto, há um aumento da morbidade com o alo-transplante (como doença do enxerto-contra-hospedeiro crónica ou infeção de imunossupressão crónica).(10,29)

A diminuição absoluta do risco de recidiva da doença deve ser superior ao risco de mortalidade relacionada com o transplante para justificar esta estratégia nos doentes em remissão. Todos os doentes com perfis de risco adversos e a maioria dos doentes com risco intermédio preenche este critério. Uma proporção significativa dos doentes com perfis de risco favorável, no entanto, permanece em remissão após quimioterapia de indução e consolidação, de modo que o alo-TCPH não está geralmente recomendado nestes casos. Portanto, no grupo de risco favorável, a terapia de indução é seguida por terapia de consolidação com citarabina em altas doses.(10,29)

1.1.7. Doença residual mensurável (DRM)

A doença residual mensurável (DRM, anteriormente designada doença residual mínima) é um fator de prognóstico independente na LMA, sendo útil na estratificação do risco e decisão da abordagem terapêutica.(30,31) A DRM pode ser avaliada por citometria de fluxo multiparamétrica (CFM) ou com técnicas moleculares, incluindo a reação em cadeia da polimerase em tempo real (RQ-PCR, do inglês *Real-time Quantitative Polymerase Chain Reaction*) e, mais recentemente, por PCR digital e abordagens baseadas em *Next-Generation Sequencing* (NGS).(6,32) Cada uma destas metodologias diferem entre si na proporção de doentes aos quais pode ser aplicada e na sua sensibilidade para detetar DRM.(31,33)

A deteção da DRM permite refinar a avaliação do estado de remissão completa, definir o tratamento pós-remissão e identificar antecipadamente uma recaída iminente, de forma a iniciar uma intervenção precoce.(31)

A imunofenotipagem por CFM oferece uma excelente opção para a monitorização da DRM, sendo aplicável à maioria dos doentes com LMA. As células aberrantes são detectáveis por

CFM com sensibilidades que variam de 10^{-2} a 10^{-4} (1 célula anormal em 100–10.000 células normais). Ainda mais sensível para monitorização da DRM são as metodologias RQ-PCR ou dPCR, que podem atingir sensibilidades de 10^{-4} a 10^{-6} , representativas da detecção de uma célula anormal em 10.000–1.000.000 células normais. A desvantagem do RQ-PCR é que, em contraste com o CFM, que é aplicável à maioria dos doentes, a monitorização por RQ-PCR é apenas clinicamente relevante para doentes portadores de genes de fusão (*CBFB-MYH11*, *RUNX1-RUNX1T1*, genes de fusão *PML-RARA*) ou uma mutação *NPM1*. Para doentes sem anormalias objetivas, a CFM deve ser o método de eleição, baseada na identificação de combinações de marcadores de superfície que estão presentes em células leucémicas, mas não em células hematopoiéticas normais.(34,35)

A deteção de DRM constitui, desta forma, um fator de mau prognóstico, indicando que o tratamento não foi eficaz na eliminação do clone leucémico. (30,31)

1.1.8. Toxicidade

Juntamente com a avaliação da resposta ao tratamento da LMA, é fundamental fazer-se uma análise e gestão da toxicidade. No âmbito dos ensaios clínicos em Oncologia, a terminologia mais utilizada é a apresentada em *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), do *National Cancer Institute*, um documento de terminologia descritiva que visa à avaliação do grau de toxicidade e à notificação eventos adversos. No CTCAE há escalas de graduação para cada evento adverso, categorizado conforme o órgão ou sistema orgânico atingido. A graduação dos efeitos adversos varia de 1 (evento adverso leve, sem indicação de intervenção médica, assintomático ou sintomatologia leve, identificado em achados clínicos ou diagnósticos) a 5 (desfecho de óbito do paciente). A avaliação padronizada facilita a comparação entre os diferentes tratamentos.(36)

1.2. Gene *FLT3*

1.2.1. Função do *FLT3*

O gene *FLT3*, localizado no cromossomo 13q12, codifica um receptor de classe III da família da tirosina quinase desempenhando um papel importante na sobrevivência, proliferação e diferenciação de células progenitoras hematopoiéticas.(37,38) A proteína FLT3 tem 993

aminoácidos de comprimento, contém: 5 domínios extracelulares semelhantes a imunoglobulina, 1 domínio transmembranar, 1 domínio justamembrana e 2 domínios tirosina quinase intracelulares ligados por um domínio de inserção de quinase. Este dimeriza e autofosforila após a ligação do ligando do FLT3 (FLT3L), ativando o domínio TKD, o que causa fosforilação de moléculas no domínio justamembranar e no domínio TKD, ativando assim cascatas de sinalização que promovem a transcrição de genes que regulam a proliferação celular (incluindo as vias do PI3K, RAS e STAT5)(Figura 2).(39–41)

Em condições normais de funcionamento, a via do *FLT3* encontra-se inibida por um mecanismo controlado pelo domínio justamembranar, de modo a garantir que os restantes substratos efetores não ativam descontroladamente a proliferação celular.

A desregulação desta via de sinalização conduz à sobreativação de vias envolvidas na proliferação celular, quer devido a estimulação aberrante pelo FLT3L, quer devido à presença de mutações com ganho de função, ambos processos fisiopatológicos importantes no surgimento da LMA.(38,41,42)

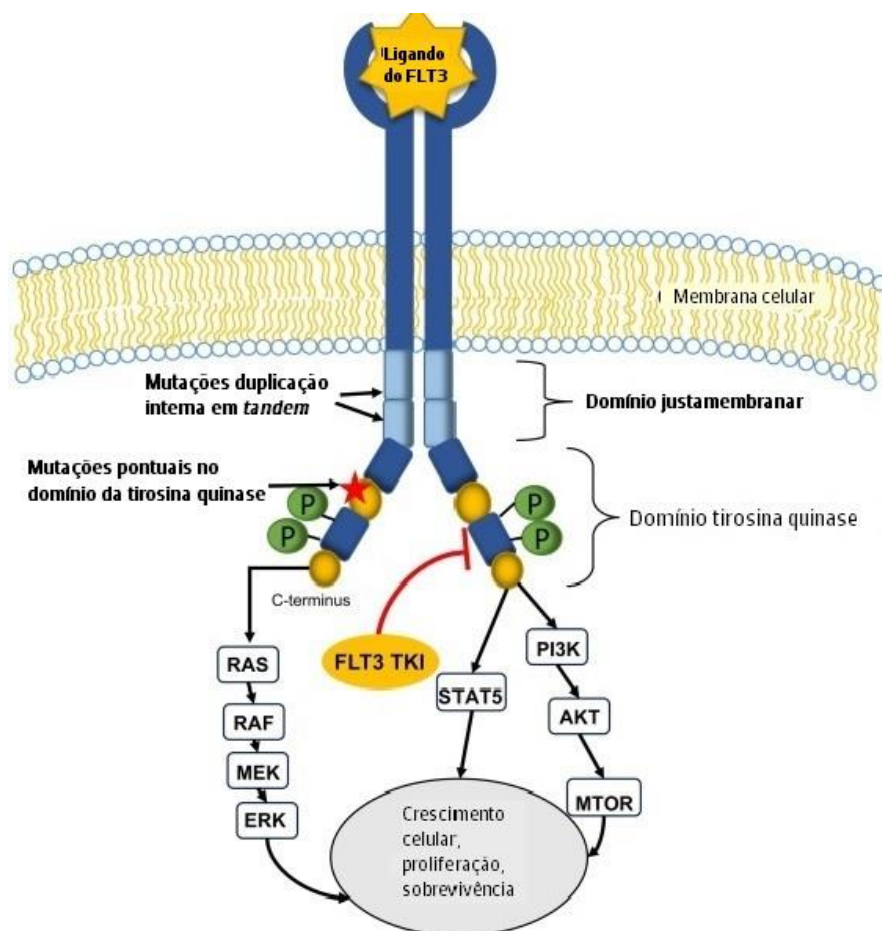


Figura 2. Vias de sinalização ativadas pelo receptor FLT3. Adaptado de Weis et al. 2019.(43)

1.2.2. Mutações do *FLT3*

As mutações do gene *FLT3* são observadas em cerca de 30% dos casos de LMA com cariótipo normal (CN), o que o torna um dos genes mais frequentemente afetados nestes doentes. (44–46) Foram identificados três grupos principais de mutações que ocorrem no gene *FLT3* na LMA. O tipo de mutações mais frequente corresponde à duplicação interna em *tandem* (*FLT3-ITD*), que ocorre em cerca de 20% dos doentes com LMA e em 28–34% dos indivíduos com LMA CN. As mutações pontuais no *activating loop* (TKD II) no domínio da TKD (*FLT3-TKD*) ocorrem em cerca de 7–10% dos indivíduos com LMA CN. Finalmente, presentes numa frequência muito baixa (apenas cerca de 2% dos indivíduos com LMA CN), destacam-se as mutações pontuais no domínio justamembranar ou extracelular (IG-like) do *FLT3*. (47)

1.2.3. Inibidores do *FLT3*

Os inibidores de *FLT3* de primeira geração são moléculas que não foram projetadas especificamente para atingir o receptor *FLT3*. Estes fármacos são inibidores multiquinase inespecíficos, com atividade adicional contra outros alvos, como c-Kit, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR, do inglês *Platelet-derived growth factor receptors*) e receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR, do inglês *vascular endothelial growth factor*). A falta de especificidade pode explicar a atividade antileucémica transitória e sua tolerabilidade variável devido aos efeitos adversos derivados da inibição das múltiplas quinases. Esta classe de fármacos inclui, o sorafenib e a midostaurina (Tabela 3). (41,48)

Os inibidores de segunda geração foram concebidos para inibir seletivamente o receptor *FLT3* e, presumivelmente, têm uma tolerabilidade melhorada nas concentrações necessárias para inibir totalmente *FLT3 in vivo*. Os inibidores de segunda geração incluem o quizartinib, o gilteritinib e o crenolanib (Tabela 3). Todos os inibidores de *FLT3* interagem com o local de ligação de ATP do domínio tirosina quinase, inibindo competitivamente a ligação de ATP e, assim, evitando a autofosforilação do receptor e a ativação de cascatas de sinalização. No entanto, a forma como os inibidores de *FLT3* interagem com o receptor *FLT3* varia, distinguindo-se os inibidores do tipo I (midostaurina, crenolanib, gilteritinib), que se ligam ao receptor na conformação ativa e inativa, dos inibidores do tipo II (sorafenib, quizartinib), que interagem com uma região hidrofóbica imediatamente adjacente ao local de ligação do ATP, apenas acessível quando o receptor está na conformação inativa. Uma vez que as mutações de *TKD*

(principalmente *D835*) favorecem uma conformação ativa, os inibidores do tipo I são ativos contra *FLT3* na presença de mutações de *ITD* ou *TKD*, enquanto os medicamentos do tipo II inibem *FLT3* com *ITD*, mas não com mutações de *TKD*.(41,48)

Sorafenib

O sorafenib (L01EX02) é um inibidor de múltiplas quinases, que demonstrou propriedades antiproliferativas e antiangiogênicas tanto *in vitro* como *in vivo*. Inibe a atividade de alvos presentes nas células tumorais (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, e FLT-3) e na vasculatura tumoral (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3, e PDGFR-β). As quinases RAF são quinases serina/treonina e o cKIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3, e PDGFR-β são receptores da tirosina quinase.(49) Atualmente, o sorafenib está aprovado para o tratamento de carcinoma hepatocelular e carcinoma de células renais. No entanto o sorafenib também tem um efeito antileucêmico potente na LMA mutada com *FLT3*.(49)

Midostaurina

A midostaurina (PKC412) inibe múltiplos receptores com atividade tirosina quinase, incluindo as quinases *FLT3* e *KIT*. Inibe a sinalização do receptor *FLT3* e induz a paragem do ciclo celular e apoptose das células leucêmicas que expressam receptores com mutações *FLT3-ITD* ou *TKD* ou que sobre-expressam receptores *FLT3 wild type*. Dados *in vitro* indicam que a midostaurina inibe os receptores *KIT* mutados *D816V* nos níveis de exposição atingidos nos doentes (exposição média atingida superior a *IC50*). Dados *in vitro* indicam que os receptores *KIT wild type* são inibidos em muito menor grau nessas concentrações (exposição média atingida inferior a *IC50*). A midostaurina interfere com a sinalização mediada por *KIT D816V* aberrante e inibe a proliferação e sobrevivência dos mastócitos e a libertação de histamina. Adicionalmente, a midostaurina inibe vários outros receptores com atividade tirosina quinase, tais como *PDGFR* ou *VEGFR2*, bem como membros da família treonina/serina quinase proteína quinase C (*PKC*). A midostaurina liga-se ao domínio catalítico destas quinases e inibe a sinalização mitogénica dos respetivos fatores de crescimento nas células resultando na paragem do crescimento. Midostaurina em combinação com agentes quimioterapêuticos (citarabina, doxorrubicina, idarrubicina e daunorrubicina) resultou na inibição sinérgica do crescimento das linhas celulares de LMA que expressam *FLT3-ITD*.(50)

Quizartinib

O quizartinib (ASP2689 ou AC220) é uma pequena molécula disponível por via oral com potencial atividade antineoplásica. A sua ação resulta na inibição seletiva do receptor de tirosina quinases, incluindo *FLT3 / STK1*, receptor de fator 1 estimulador de colónia (CSF1R / FMS), receptor de fator de célula-tronco (SCFR / KIT) e PDGFRs, resultando na inibição da proliferação de células leucémicas independentes de ligando e apoptose.(51)

Gilteritinib

O gilteritinib (ASP2215) está indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com LMA recidivante ou refratária com mutações no gene *FLT3*. É um inibidor altamente seletivo, com atividade contra ambos os subtipos de mutação de *FLT3* e *AXL*, mas com fraca atividade contra c-Kit. O gilteritinib inibe o receptor de sinalização da *FLT3* e a proliferação nas células que expressam de forma exógena a *FLT3* incluindo *FLT3-ITD*, *FLT3-D835Y* e *FLT3-ITD-D835Y*, e induz a apoptose nas células leucémicas que expressam *FLT3-ITD*. Os doentes com LMA em recaída ou refratária devem ter a confirmação da mutação da *FLT3-ITD* ou *TKD* antes de iniciarem tratamento com o gilteritinib.(52)

Sunitinib

O sunitinib inibe múltiplos recetores da tirosina quinase que estão implicados no crescimento tumoral, na neoangiogénese e na progressão metastática do cancro. Foi extensivamente estudado em ensaios clínicos de tumores sólidos e foi aprovado para uso em carcinoma de células renais metastáticos, tumor maligno estroma gastrointestinal e nos tumores neuroendócrinos pancreáticos metastáticos. Este inibidor *FLT3* foi identificado como inibidor dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR α e PDGFR β), recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), recetor do fator das células estaminais (KIT), recetor *FLT3*, recetor do fator estimulador de colónias (CSF-1R) e o recetor do fator neurotrófico derivado de células gliais. (53)

Outros inibidores de FLT3

Existem outros inibidores de *FLT3*, como o crenolanib, o pexidartinib e o lestaurtinib, que ainda não foram testados em ensaios clínicos com doentes com LMA.

O crenolanib (CP-868,596) é um benzimidazol biodisponível oralmente, direcionado aos subtipos alfa e beta do *PDGFR* e *FLT3*, com potencial atividade antineoplásica. Após a administração oral, o crenolanib liga-se e inibe as formas *wild type* e mutada do *PDGFR* e *FLT3*, o que resulta na inibição das vias de transdução de sinal relacionadas a *PDGFR* e *FLT3*. Isto origina uma inibição da angiogénese tumoral e proliferação de células tumorais em *PDGFR* e / ou células tumorais com superexpressão de *FLT3*.(52)(48) Este inibidor foi testado em ensaios de fase I que estudaram a sua segurança e farmacocinética em doentes com tumores sólidos.(54,55)

O pexidartinib (PLX3397) é um inibidor seletivo de pequena molécula quinase como o receptor do fator 1 estimulador de colônias (*CSF-1R*), receptor tirosina quinase do proto-oncogene (*KIT*) e *FLT3-ITD*. Foi projetado para reter a ligação ao *FLT3* com mutação *F691L*. Com base na atividade contra *CSF-1R*, o pexidartinib foi recentemente aprovado para o tratamento de tumor de células gigantes tenossinoviais, uma neoplasia cujo crescimento está relacionado ao *CSF-1R*. Em estudos pré-clínicos, o pexidartinib demonstrou atividade equipotente em células que expressam mutações *FLT3-ITD / F691L* em comparação com células que expressam *FLT3-ITD* sozinho, embora permaneça vulnerável a mutações *FLT3 D835*.(56)

O lestaurtinib um derivado do indolocarbazol com biodisponibilidade oral e propriedades antineoplásicas. Lestaurtinib inibe a autofosforilação de tirosina quinase 3 semelhante a *FMS (FLT3)*, resultando na inibição da atividade de *FLT3* e indução de apoptose em células tumorais que sobre-expressam *FLT3*.(57)

Tabela 3. Inibidores de *FLT3*. Adaptado de Scholl, Sebastian et al.(58)

Fármaco	Geração	Especificidade	Alvos
Sorafenib	1. ^a	Inibidor não específico, mas potente de <i>FLT3-ITD</i> <i>RTK</i>	<i>FLT3-ITD</i> , <i>c-Kit</i> , <i>VEGFR</i> , <i>RET</i> , <i>PDGFR</i>
Midostaurina	1. ^a	Inibidor não específico de <i>FLT3</i>	<i>FLT3-ITD / TKD</i> , <i>KIT</i> , <i>PDGFR</i> , <i>VEGFR2</i> , <i>PKC</i>
Gilteritinib	2. ^a	Inibidor seletivo de <i>FLT3</i> , que pode ter como alvo <i>FLT3-ITD</i> e <i>FLT3-TKD</i>	<i>FLT3-ITD / TKD</i> , <i>EML4-ALK</i> , <i>Axl</i>
Quizartinib	2. ^a	Inibidor seletivo e potente de <i>FLT3-ITD</i> <i>RTK</i>	<i>FLT3-ITD</i> , <i>KIT</i> , <i>PDGFR</i>
Crenolanib	2. ^a	Ativo contra variantes de mutações <i>FLT3-ITD</i> e <i>TKD</i>	<i>FLT3-ITD / TKD</i> , <i>PDGFR</i> , <i>KIT</i>

2. Objetivos

Objetivo geral: analisar a utilização de inibidores de *FLT3* no tratamento dos doentes com leucemia mielóide aguda em contexto de ensaio clínico, entre 2011 e 2021.

Objetivos específicos:

- 1) Fazer um levantamento dos diferentes agentes disponíveis com alvo na proteína *FLT3* (inibidores de *FLT3*) utilizados no tratamento de doentes com leucemia mielóide aguda em contexto de ensaio clínico;
- 2) Descrever os cenários clínicos em que os inibidores de *FLT3* são utilizados (ex: diagnóstico de novo, recidiva/doença refratária, pós-transplante de precursores hematopoiéticos);
- 3) Descrever a eficácia e perfil de toxicidade desses agentes, avaliando alteração da sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão.

3. Métodos

3.1. Pesquisa

Foi realizada uma pesquisa sistemática de estudos clínicos com inibidores de *FLT3* na *Web of Science* e *Pubmed*, de acordo com as recomendações PRISMA.(59) A pesquisa foi realizada na data 31/05/2021, seguindo uma estratégia definida *a priori*, incluindo termos MeSH e expressões comuns relacionadas com *FLT3* e leucemia (Anexo I), restringindo os resultados a artigos científicos publicados em revistas indexadas entre 2011 e 2021. Os resultados da pesquisa foram exportados para o *software* Mendeley.

3.2. Identificação e seleção dos estudos:

Foi feita a leitura e análise de todos os títulos e resumos pela estudante e pelo menos uma das orientadoras através da aplicação Rayyan – *Intelligent Systematic Review*, sendo identificados os estudos clínicos envolvendo agentes com alvo na *FLT3* no tratamento de LMA. Todos os artigos selecionados por ambas (estudante e orientadora) foram incluídos; nos casos em desacordo, foi pedida a análise de uma terceira pessoa, sendo incluídos os ensaios seleccionados por essa pessoa.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos com adultos com LMA com ou sem mutações do *FLT3*;
- Tratamento com inibidores de *FLT3* em monoterapia ou em combinação com outros agentes, com ou sem comparação com tratamento padrão, outro tratamento experimental ou placebo;
- Ensaios clínicos randomizados de fase II ou III;
- Descrição de *endpoints* clínicos e/ou toxicidade do tratamento da LMA com inibidores de FLT3.

3.3. Recolha e tratamento dos dados:

Foram obtidos os textos completos dos artigos selecionados, tendo-se procedido à sua leitura e extração dos dados. Foram identificados os objetivos dos estudos, características dos protocolos de intervenção, resultados, conclusões e limitações relevantes. Nos casos em que os intervalos de tempo foram fornecidos em semanas, fez-se uma conversão para meses utilizando o fator 0.23 (1 mês = 4.345 semanas); nos casos onde os intervalos de tempo foram fornecidos em dias, utilizou-se o fator 0.0329 para converter em meses (1 mês = 30.4 dias).

4. Resultados

O diagrama PRISMA apresentado na Figura 3 ilustra os procedimentos de pesquisa e seleção dos estudos realizados nesta revisão sistemática.

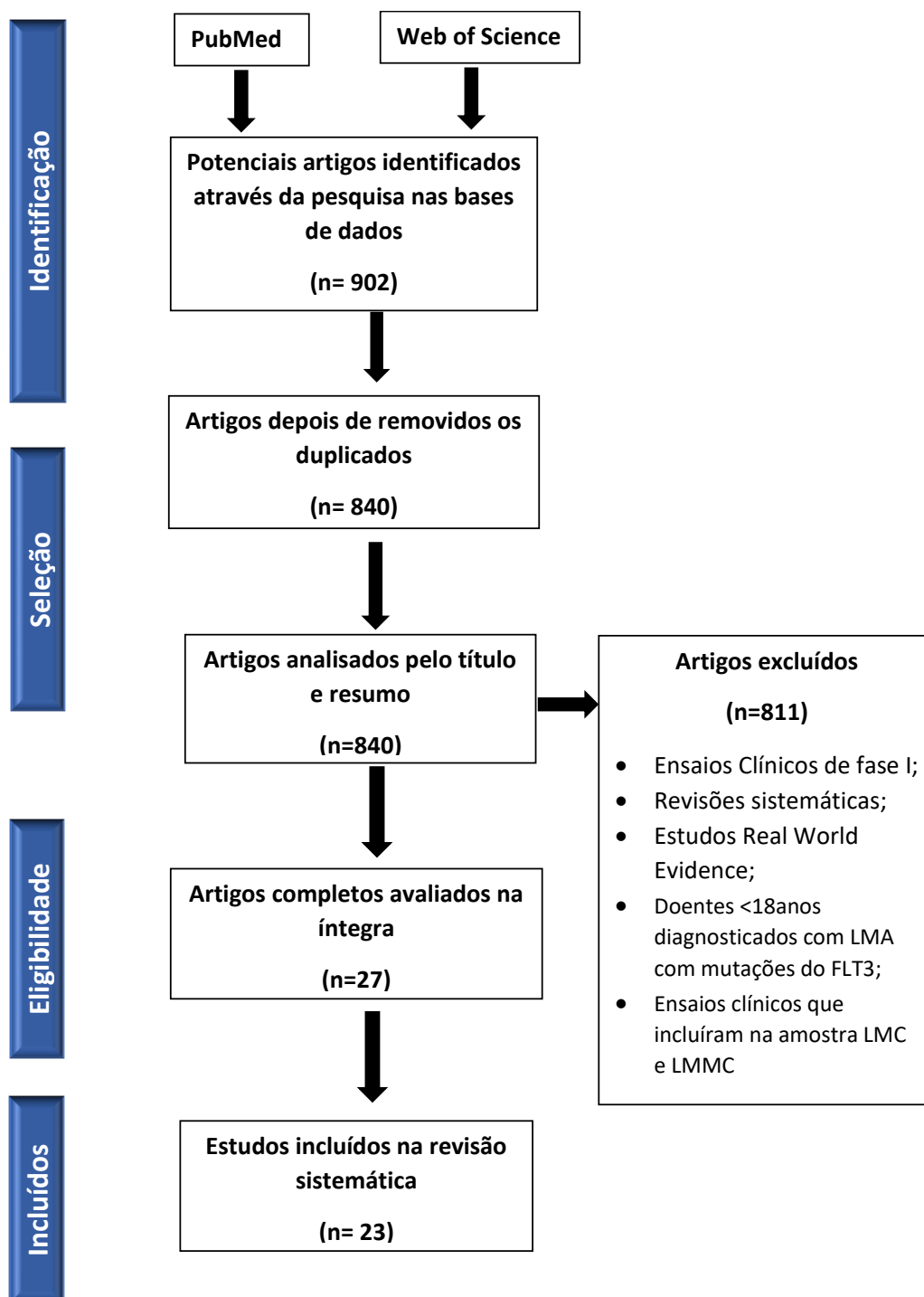


Figura 3. Diagrama de fluxo PRISMA representativo da seleção dos estudos.

A pesquisa inicial identificou 902 estudos potencialmente relevantes, em ambas as plataformas de dados bibliográficos utilizadas. Desses, 62 estudos foram excluídos por se encontrarem em duplicado.

Pela leitura e análise do título e resumo, 27 artigos foram selecionados para análise do texto completo e avaliação da elegibilidade. Destes, 4 estudos foram excluídos: um por inacessibilidade ao texto completo; os restantes por não cumprirem os critérios de elegibilidade: um incluiu na amostra doentes menores de 18 anos (60), outro consistiu num ensaio clínico de fase I (61) e o último tratava-se de um estudo retrospectivo (62).

Um total de 23 artigos foram considerados adequados e foram incluídos nesta revisão sistemática.

4.1. Descrição dos estudos e dos cenários clínicos da utilização dos inibidores de FLT3

Os estudos incluídos foram publicados entre 2011 e 2021. Seis dos ensaios clínicos incluídos foram de fase I/II, doze ensaios de fase II e cinco ensaios de fase III (Tabela 4). Os inibidores de FLT3 em estudo nestes ensaios foram a midostaurina, gilteritinib, sunitinib, sorafenib, quizartinib, lestaurtinib e pexidartinib. Estes fármacos foram utilizados em monoterapia ou em combinação com a quimioterapia de indução padrão (citarabina e uma antraciclina), excepto em 5 estudos: 2 combinaram midostaurina com azacitidina (64, 78), outro associou sorafenib com azacitidina (63) e os 2 últimos associaram sorafenib e homoharringtonina (HHT) (72, 79). Os períodos de seguimento médio variaram entre 1,4 e 59,0 meses.

O número de participantes incluídos em cada um dos ensaios clínicos variou entre 22 e 717. O somatório do número de doentes incluídos nos ensaios é 4233, não se podendo excluir que alguns doentes tenham participado em mais do que um dos ensaios.

Tabela 4. Identificação dos estudos incluídos na revisão sistemática

	Título do artigo (Ref.) Registo em <i>ClinicalTrials.gov</i>	Ano de Publicação	Fase do ensaio clínico
1	"Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT3 ITD mutation." (63) NCT01254890	2013	I/II

	Título do artigo (Ref.) Registo em <i>ClinicalTrials.gov</i>	Ano de Publicação	Fase do ensaio clínico
2	"Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with AML and MDS." (64) NCT01093573	2015	
3	"A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with AML and activating FLT3 mutations." (65) NCT00783653	2015	
4	"Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory AML: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study." (66) NCT02014558	2017	
5	"A phase 1/2 study of the oral FLT3 inhibitor pexidartinib in relapsed/refractory FLT3-ITD-mutant AML." (67) NCT01349049	2020	
6	"The impact of FLT3 mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with FLT3 mutation-positive relapsed/refractory AML." (68)*	2021	
7	"Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse." (69) NCT00079482	2011	
8	"Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with AML: results from a randomized, placebo-controlled trial." (70) NCT00373373	2013	
9	"Addition of sorafenib <i>versus</i> placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial." (71) SORAML study - NCT00893373	2015	
10	"Homoharringtonine (omacetaxine mepesuccinate) as an adjunct for FLT3-ITD AML." (72)*	2016	
11	"Phase 2b study of 2 dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD-mutated, relapsed or refractory AML." (73) NCT01565668	2018	
12	"Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial." (74) NCT00989261	2018	
13	"Efficacy and safety of quizartinib in Japanese patients with FLT3-ITD positive relapsed or refractory acute myeloid leukemia in an open-label, phase 2 study." (75) NCT02984995	2019	
14	"Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD." (76) NCT01477606	2019	
15	"Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN)." (77)*	2020	

	Título do artigo (Ref.) Registo em <i>ClinicalTrials.gov</i>	Ano de Publicação	Fase do ensaio clínico
16	"A Phase II Study of Midostaurin and 5-Azacitidine for Untreated Elderly and Unfit Patients With FLT3 Wild-type Acute Myelogenous Leukemia." (78)*	2020	
17	"Sorafenib and omacetaxine mepesuccinate (SOME) as a safe and effective treatment for acute myeloid leukemia carrying internal tandem duplication of Fms-like tyrosine kinase 3." (79)*	2020	
18	"Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia." (80) NCT01883362	2021	
19	"Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation." (81) RATIFY trial - NCT00651261	2017	III
20	"Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML." (82) ADMIRAL study - NCT02421939	2019	
21	"Quizartinib <i>versus</i> salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial."(83) QuANTUM-R study - NCT02039726	2019	
22	"Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD AML undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial."(84)CT02474290	2020	
23	"Clinical Outcomes in Patients with FLT3-ITD-Mutated Relapsed/Refractory AML undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Quizartinib or Salvage Chemotherapy in the QuANTUM-R Trial."(85) NCT02039726	2021	

* Este estudo não foi registado na plataforma *ClinicalTrials.gov*.

Todos os ensaios clínicos incluíram doentes com mutação do *FLT3* (*FLT3+*). Em apenas 2 dos 23 ensaios foram também incluídos doentes com LMA sem mutação do *FLT3* (*FLT3-*) (70,71). Quanto aos cenários clínicos em que os inibidores de *FLT3* foram utilizados, verificou-se uma grande diversidade entre os estudos seleccionados (Tabela 5):

- Oito dos 23 estudos incluíram **doentes recém-diagnosticados**: 5 desses 8 estudos testaram a associação de um inibidor *FLT3* (midostaurina, sorafenib ou sunitinib) ao esquema de indução padrão (65,70,71,76,81); 2 estudos testaram a midostaurina em associação com azacitidina (64,78) e o outro estudo testou a associação de sorafenib com

HHT (79). Em todos esses 8 estudos, o inibidor FLT3 foi também utilizado durante o tratamento de consolidação/após obtenção de uma resposta completa ou parcial.

- Treze estudos testaram a utilização de um inibidor de *FLT3* em monoterapia ou em associação a quimioterapia ou HHT em **doentes com LMA refratária ou em recidiva, como terapia de resgate**. Destes 13 estudos: 5 testaram o quizartinib em monoterapia (72,73,75,83,85); 3 testaram o gilteritinib em monoterapia (66,68,82); 2 testaram a associação de sorafenib com azacitidina ou HHT (70,71,79); 1 ensaio testou a associação da midostaurina com azacitidina (78); os outros 2 estudos testaram, respectivamente, o pexidartinib em monoterapia (67) e o lestaurtinib associado a quimioterapia (69).
- Sete dos 23 estudos testaram a utilização de um inibidor de *FLT3* **em manutenção**: 1 estudo testou a midostaurina em monoterapia como manutenção antes e após alo-TCPH (76); 2 estudos testaram o sunitinib ou a associação sorafenib com HHT antes do alo-TCPH (65,79); os outros 4 estudos testaram a manutenção com um inibidor de *FLT3* (midostaurina, sorafenib ou quizartinib) após alo-TCPH (77,80,84,85).

Tabela 5. Cenários de utilização dos inibidores de FLT3 em ensaio clínico.

Fase EC	Inibidor FLT3 testado (Ref.)	Indução/ Sem tratamento prévio	Consolidação / Tratamento em RC	Terapia de resgate/ Tratamento em r/r	Manutenção pré-TCPH	Manutenção Pós-TCPH
I/II	Midostaurina (64)	+ Azacitidina	+ Azacitidina	+ Azacitidina		
	Sorafenib (63)			+ Azacitidina		
	Sunitinib (65)	+ QT padrão	+ QT padrão		Monoterapia	
	Gilteritinib (66)			Monoterapia		
	Gilteritinib (68)			Monoterapia		
	Pexidartinib (67)			Monoterapia		
II	Midostaurina (78)	+ Azacitidina	+ Azacitidina			
	Midostaurina (76)	+ QT padrão	+ QT padrão		Monoterapia	Monoterapia
	Midostaurina (80)					Standard-of-care*
	Sorafenib (70)	+ QT padrão	+ QT padrão			
	Sorafenib (71)	+ QT padrão	+ QT padrão			
	Sorafenib (77)					Monoterapia
	Sorafenib (79)	+ HHT	+ HHT		+ HHT	
	Sorafenib (72)			+ HHT		
	Quizartinib (73)			Monoterapia		
	Quizartinib (74)			Monoterapia		
	Quizartinib (75)			Monoterapia		
	Lestaurtinib (69)			+ QT (etopodídeo, mitoxantrone, citarabina)		
III	Midostaurina (81)	+ QT padrão	+ QT padrão		Monoterapia	
	Sorafenib (84)					Monoterapia
	Quizartinib (83)			Monoterapia		
	Quizartinib (85)			Monoterapia		Monoterapia
	Gilteritinib (82)			Monoterapia		

*Tratamento *standard-of-care* incluiu: profilaxia e tratamento de infecções; profilaxia e tratamento de doença de enxerto-contra-hospedeiro e tratamento de suporte. **Abreviaturas:** HHT, homoharringtonina; QT, quimioterapia; r/r, recidiva ou refratoriedade; TCPH, transplante de células progenitoras hematopoiéticas.

4.2. Eficácia dos inibidores de FLT3

Em relação à eficácia dos inibidores de FLT3, iremos analisar os dados de sobrevida livre de eventos (EFS, do inglês *event-free survival*)², de sobrevida livre de doença (DFS, do inglês *disease-free survival*)³ e de OS dos 23 estudos incluídos nesta revisão. Também são apresentadas as percentagens de reposta ao tratamento nos estudos em que esses dados se encontram disponíveis (Tabelas 6.a, 6.b e 6.c).

Para uma interpretação adequada dos dados, é necessário atender ao contexto clínico em que os inibidores de FLT3 foram testados, pelo que será feita a separação entre os estudos que incluíram doentes com LMA recém-diagnosticada sem tratamento prévio; doentes com LMA em recidiva ou refratária; doentes em remissão a fazer manutenção após alo-TCPH.

4.2.1. Sobrevida livre de eventos

Começando pelos estudos que incluíram doentes com diagnóstico recente de LMA, não tratados previamente:

- Um estudo fase II comparando o sorafenib e quimioterapia padrão *versus* placebo e quimioterapia em idosos não mostrou diferença significativa na EFS (5 meses *versus* 7 meses)(70).
- A utilização de um inibidor FLT3 prolongou significativamente a EFS em 3 estudos (71,76,81), nos quais se comparou: a associação de midostaurina com a quimioterapia padrão *versus* controlos históricos (13.2 meses *versus* < 6 meses) (76); midostaurina e quimioterapia padrão *versus* placebo e quimioterapia (8.2 meses *versus* 3 meses) (81); e sorafenib e quimioterapia padrão *versus* placebo e quimioterapia em doentes com menos de 60 anos (21 meses *versus* 9 meses)(71).

Dos estudos que incluíram doentes com LMA em recidiva/ refratária:

- Dois estudos fase III mostraram prolongamento da EFS com um inibidor FLT3 em monoterapia em comparação com quimioterapia de resgate:

^{2 3} NOTA: Optou-se por manter algumas abreviaturas em inglês para facilitar o seu reconhecimento, uma vez que são as mais frequentemente utilizadas na literatura.

- no ensaio ADMIRAL, o grupo do gilteritinib em monoterapia apresentou em EFS de 2,8 meses *versus* 0,7 meses no grupo controlo (82).
- no ensaio QuANTUM-R, o grupo do quizartinib em monoterapia apresentou uma EFS de 1,4 meses *versus* uma EFS inferior a 1 mês no grupo controlo (83).

4.2.2. Sobrevida livre de doença

Dos estudos que incluíram **doentes com diagnóstico recente de LMA, não tratados previamente:**

- Num estudo fase I/II da associação da midostaurina com azacitidina, verificou-se uma DFS de 4,6 meses (64).
- Num estudo fase II que testou a associação de sorafenib com HHT, verificou-se DFS de 5,6 meses. (79)
- Três estudos que testaram a associação de um inibidor FLT3 ao esquema de indução padrão e avaliaram a DFS (65,71,81):
 - no estudo RATIFY, um ensaio fase III que comparou a associação da midostaurina à quimioterapia padrão com quimioterapia ou placebo, verificou-se uma DFS significativamente superior no grupo midostaurina (26,7 meses *versus* 15,5 meses) (81);
 - num estudo fase II que comparou sorafenib *versus* placebo, a DFS aos 3 anos foi de 56% *versus* 38%, respectivamente (71);
 - num estudo de fase I/II com o sunitinib, verificou-se um DFS de 12 meses (65).

Dos estudos que incluíram **doentes com LMA em recidiva/ refratária:**

- Os doentes incluídos num estudo fase II que testou o quizartinib em monoterapia apresentaram uma DFS mediana de 3,7 meses.(75)
- No ensaio de fase III ADMIRAL, comparando o gilteritinib em monoterapia *versus* quimioterapia de resgate, constatou-se uma DFS significativamente superior no grupo controlo (quimioterapia de resgate) em comparação com o grupo gilteritinib (6,7 meses vs 4,4 meses).(82)

Dos estudos que incluíram **doentes submetidos a alo-TCPH:**

- Num estudo fase II que testou a midostaurina em monoterapia *versus* o tratamento padrão após alo-TCPH, mostrou uma DFS aos 24 meses de 85% no primeiro grupo e de 76% no grupo controlo. (80)
- Nos 2 estudos que testaram o sorafenib após alo-TPH, verificou-se uma DFS aos 24 meses entre 79% e 85% no grupo experimental *versus* 53,3% e 57% no grupo controlo. (77,84)

4.2.3. Sobrevida global

Dos estudos que incluíram doentes com diagnóstico recente de LMA, não tratados previamente:

- Nos 5 estudos que testaram a associação de um inibidor FLT3 ao esquema de indução padrão (65,70,71,76,81), verificou-se uma OS mediana de, respectivamente, 13 meses (sorafenib), 18 meses (sunitinib), 26 meses (midostaurina), > 36 meses (sorafenib) e 75 meses (midostaurina). De referir que existiram diferenças importantes na mediana de idades dos doentes (68 anos no estudo com sorafenib com OS mediana de 13 meses *versus* 48 anos no estudo com midostaurina com OS de 75 meses), bem como na percentagem de doentes com LMA secundária (40% no estudo do sorafenib com OS mediana de 13 meses *versus* 0% no estudo com a midostaurina e OS mediana de 75 meses).
- Num estudo fase II que testou a associação da midostaurina com azacitidina em idosos (idade mediana de 74 anos) sem condições para quimioterapia intensiva, a OS mediana foi de 8.0 meses, semelhante aos resultados do tratamento com azacitidina em monoterapia;(78)
- Num estudo fase II com sorafenib associado a HHT, a OS mediana foi de 10.9 meses.(79)

Dos estudos que incluíram doentes com LMA em recidiva/ refratária:

- Nove estudos testaram um inibidor FLT3 em monoterapia: o quizartinib (72,73,75,83,85), gilteritinib (66,68,82) ou pexidartinib (67), com OS medianas que variaram entre 3,6 meses e 17,6 meses;
- Em 4 estudos houve a associação de um inibidor FLT3 a azacitidina (63,64), HHT (72) ou quimioterapia (69), com OS medianas que variaram entre cerca de 4 meses e 8.25 meses.

Dos 5 estudos que avaliaram o papel dos inibidores de FLT3 em manutenção após o alo-TCPH:

- Dois estudos de fase II testaram a midostaurina em monoterapia: um mostrou uma OS mediana de 26.0 meses (76); no outro, compararam o grupo da midostaurina com um grupo controlo submetido a tratamento padrão, verificando-se uma OS aos 24 meses superior no grupo da midostaurina (85% versus 76%)(80).
- Dois estudos testaram o sorafenib em monoterapia: um estudo de fase II, que demonstrou uma OS aos 24 meses superior no grupo tratado com sorafenib em comparação com o grupo controlo (90.5% versus 66.2%)(77); um estudo de fase III, que também demonstrou uma OS aos 24 meses superior no grupo tratado com sorafenib (82% versus 62%)(84).
- Um estudo de fase III testou o quizartinib em monoterapia versus terapia de resgate em doentes com LMA r/r com indicação para alo-TCPH, tendo uma parte dos doentes do grupo experimental recebido o quizartinib em manutenção após o alo-TCPH; a OS mediana nesse subgrupo de doentes foi de 27.1 meses (85).

Tabela 6.a. Avaliação da eficácia dos ensaios clínicos de fase I/II

Ref.	Inibidor FLT3	Avaliação da resposta	EFS mediana	DFS mediana	OS mediana
(64)	Midostaurina + azacitidina (n=54) Fase I (n=14) Fase II (n=40)	ORR: 26% CR: 2% CRi: 11% PR: 2% Refratariedade: 74% Mortes: 59%	NA	4.6 meses (20 sem)	5,1 meses (22 sem)
(63)	Sorafenib (n=43)	ORR: 46% CR: 16% CRi: 27% PR: 3% NR: 49% Mortes: 5%	3,8 meses	NA	7.8 meses nos doentes com inibição FLT3 > 15% em relação ao basal
(65)	Sunitinib (n=22)	CR: 45,5% CRi: 13,6% PR: 9,1% NR: 22,7% Mortes: 9,1%	4 meses	12 meses	18 meses
(66)	Gilteritinib (n=252) FLT3 wild type (n=58) FLT3 mutado (n=194)	ORR: 40% CRc: 30% CR: 8% CRp: 4% CRi: 18% PR: 10%	NA	NA	6,25 meses
(67)	Pexidartinib (n=90) Parte 1: Escalada de dose (n=34); Parte 2: Expansão	ORR: 21% CRc: 11% Alo-TPH: 6.7%	NA	NA	Parte 1: 3.0 meses (90 dias) Parte 2: 3.6 meses (112 dias)
(68)	Gilteritinib (n=95) Comparação entre doentes com (n=10) e sem (n=85) eliminação do FLT3-ITD *	FLT3-ITD eliminado: CRc: 80% CR/CRi: 70%	NA	NA	17.6 meses (76.8 sem)
		FLT3-ITD não eliminado: CRc: 48% CR/CRi: 20%			7.0 meses (30.6 sem)

* Este estudo avaliou o impacto da eliminação da mutação FLT3-ITD durante o tratamento com gilteritinib. Considerou-se FLT3-ITD eliminado se a frequência de alelos variantes fosse $\leq 10^{-4}$ em qualquer momento durante o tratamento e antes do alo-TCPH.

Nota: Ver abreviaturas no final da Tabela 6.c.

Tabela.6.b.Avaliação da eficácia em ensaios clínicos de fase II

Ref.	Grupos experimentais/contrólo	Avaliação da resposta			EFS mediana		DFS mediana		OS mediana	
(69)	Lestaurtinib + QT resgate (n=112) Vs QT resgate (n=112)	Lestaurtinib + QT resgate: ORR: 26% CR: 17% CRp: 9% Mortes: 12%		QT resgate: ORR: 21% CR: 12% CRp: 9% Mortes: 6%	NA		NA		~ 4 meses* (valor semelhante entre os 2 grupos)	
(70)	Sorafenib + QT padrão (n=102) Vs Placebo + QT padrão (n=95)	Sorafenib: ORR: 57% CR: 48% CRi: 9% PR: 0% Refratária: 26%		Placebo: ORR: 67% CR: 60% CRi: 4% PR: 3% Refratária: 25%	Sorafenib: 5 meses	ns †	NA		Sorafenib: 13 meses	ns †
		FLT3-ITD: CR: 40%		FLT3-ITD: CR: 77%	Placebo: 7 meses				Placebo: 15 meses	
(71)	Sorafenib + QT padrão (n=134) Vs Placebo + QT padrão (n=133)	Sorafenib: CR: 60%		Placebo: CR: 59%	21 meses	sig ‡	Sorafenib: Não alcançada (36 meses: 56%)	sig ‡	Não alcançada (OS 36 meses: 63%)	ns †
					9 meses		Placebo: 23 meses (36 meses: 38%)		Não alcançada (OS 36 meses: 56%)	
(72)	Sorafenib + HHT (n=24)**	CR/CRi: 83,3%			NA		3 meses		8,25 meses	
(73)	Quizartinib (n=76) Comparação entre diferentes	Todos: ORR: 66% CR: 47%	30 mg: ORR: 61% CR: 47%	60 mg: ORR: 71% CR: 47%	Todos: 3,1 meses (12,3 sem)		Todos: 1,3 meses (5,3 sem)		Todos: 5,2 meses (22,6 sem)	

Ref.	Grupos experimentais/contrôlo	Avaliação da resposta			EFS mediana		DFS mediana		OS mediana	
	doses: 30 mg <i>versus</i> 60 mg	CR: 3,9% CRp: 2,6% CRi: 41% PR: 18,4% Mortes: 87% Alo-TCPH: 36,8%	CR: 5,3% CRp: 0% CRi: 42% PR: 13,2% Mortes: 95% Alo-TCPH: 31,6%	CR: 2,6% CRp: 5,3% CRi: 39% PR: 23,7% Mortes: 79% Alo-TCPH: 42,1%	30 mg: 3 meses (12,0 sem)	ns †	30 mg: 1 mês (4,1 sem)	sig ‡	30 mg: 4,8 meses (20,9 sem)	sig ‡
				60 mg: 3,4 meses (13,7 sem)			60 mg: 2,3 meses (9,1 sem)		60 mg: 6,3 meses (27,3 sem)	
(74)	Quizartinib Coorte 1: ≥60 anos, com R/R < 1 ano após a QT de 1.ª linha (n=156)	FLT3-ITD + CRc: 56% CR: 3% CRi: 50% CRp: 4% PR: 21% ORR: 77%	FLT3-ITD - CRc: 36% CR: 5% CRi: 30% CRp: 2% PR: 9% ORR: 45%		NA		NA		FLT3 IDT positivo: 6,4 meses	sig ‡
	Quizartinib Coorte 2: ≥18 anos, com doença r/r após QT resgate ou TCPH (n=176)	FLT3-ITD + CRc: 46% CR: 4% CRi: 40% CRp: 1% PR: 29% ORR: 74%	FLT3-ITD - CRc: 30% CR: 3% CRi: 25% CRp: 3% PR: 15% ORR: 45%		NA		NA		FLT3 IDT positivo: 6,0 meses	
(75)	Quizartinib (n=37)		CRc: 53,8% CRp: 3,7% CRi: 25,9% PR: 22,2% ORR: 77,8%		2,9 meses (12,7 semanas)		3,7 meses (16,1 semanas)		7,8 meses (34,1 semanas)	

Ref.	Grupos experimentais/controlo	Avaliação da resposta		EFS mediana	DFS mediana	OS mediana
(76)	Midostaurina (Total n=284: 198 doentes com 18-60 anos Vs 86 doentes com 61-70 anos) Vs Controlos históricos (n=415)	Midostaurina (todos): CR/CRi: 76.4% PR: 19% NR: 18,0% Alo-TPH: 72,9% Mortes: 5,6%		Midostaurina 13.2 meses	NA	Midostaurina: 26.0 meses
		18-60 anos: CR/CRi 75,8% NR: 20,7% Mortes: 10,5%	61-70 anos: CR/CRi 77,9% NR: 11,6% Mortes: 3,5%			
(77)	Sorafenib (n=43) Vs Placebo (n=40) em manutenção pós alo-TPCH	NA		NA	Sorafenib: não alcançada (24 meses: 85.0%)	Sorafenib: NA (OS 24 meses: 90.5%)
					Placebo: 30,9 meses (24 meses: 53.3%)	Placebo: NA (OS 24 meses: 66.2%)
(78)	Midostaurina + azacitidina (n=24)	CR: 16,67% CRi: 4,17% PR: 8,33% ORR: 29%		NA	NA	8,0 meses (244 dias)
(79)	Sorafenib + HHT (n=44) Comparação entre LMA de novo (n=5) e LMA r/r (n=39)	LMA de novo: CR: 80% CRi: 20%	LMA r/r: CR: 5,13% CRi: 66,7% PR: 5,1% Alo-TCPH: 33,3%	NA	5,6 meses	10,9 meses

Ref.	Grupos experimentais/controlo	Avaliação da resposta	EFS mediana	DFS mediana	OS mediana
(80)	Midostaurina + QT padrão (n=30) Vs QT padrão (n=30)	NA	NA	Midostaurina: NA (18 meses: 89% 24 meses: 85%)	Midostaurina: NA (OS 24 meses: 85%)
				Controlo: NA (18 meses: 76% 24 meses: 76%)	Controlo: NA (OS 24 meses: 76%)

† statistically non-significant (ns), $p > 0,05$. ‡ statistically significant (sig), $p < 0,05$.

* Valor estimado a partir das curvas de Kaplan-Meier.

** Estudo não-cego, não randomizado, sem grupo de controlo.

Nota: Ver abreviaturas no final da Tabela 6.c.

Tabela 6.c.Avaliação da eficácia em ensaios clínicos de fase III

Ref.	Grupos experimentais / Grupos controlo	Avaliação da resposta		EFS mediana		DFS mediana		OS mediana	
(81)	Midostaurina + QT padrão (n=360) Vs QT padrão ou Placebo (n=357)	Midostaurina: CR: 59%	Placebo: CR: 54%	Midostaurina: 8,2 meses	sig ‡	Midostaurina: 26,7 meses	sig ‡	Midostaurina: 74,7 meses	sig ‡
				Placebo: 3,0 meses		Placebo: 15,5 meses		Placebo: 25,6 meses	
(82)	Gilteritinib (n=247) Vs QT resgate (n=124)	Gilteritinib: CR: 21,1% CR/CRi: 84% CRp: 19% CRi: 63% PR: 13,4%	QT resgate: CR: 10,5% CR/CRi: 19% CRp: 0% CRi: 14% PR: 4%	Gilteritinib: 2,8 meses	sig ‡	Gilteritinib: 4,4 meses	sig ‡	Gilteritinib: 9,3 meses	sig ‡
				QT resgate: 0,7 meses		QT resgate: 6,7 meses		QT resgate: 5,6 meses	
(83)	Quizartinib (n=245) Vs QT resgate (n=122)	NA		1,4 meses	sig ‡	NA		6,2 meses	sig ‡
				< 1 mês				4,7 meses	
(84)	Manutenção com Sorafenib (n=100) Vs Controlo (n=102)	Sorafenib: CR:73% CRp:17% CRi: 10%	Controlo: CR: 77% CRp: 9% CRi: 14%	NA		Sorafenib: NA (24 meses: 79%)	sig ‡	Sorafenib: NA (24 meses: 82%)	sig ‡
				NA		Controlo: 24 meses: 57%		Controlo: NA (24 meses: 68%)	
(85)	Quizartinib (n=245) +- alo-TCPH Vs QT resgate (n=122) +- alo-TCPH	Quizartinib: CRc:48% Com alo-TCPH: CRc:54% CR:4% CRp:6% CRi:44%	QT resgate: CRc:27% Com alo-TCPH: CRc: 54% CR: 4% CRp: 6%	NA		NA		Quizartinib + alo-TCPH: 12,2 meses	sig ‡
								Quizartinib sem alo-TCPH: 4,5 meses	
								QT resgate + alo-TCPH: 8,8 meses	
								QT sem alo-TCPH: 4,0 meses	

Ref.	Grupos experimentais / Grupos controlo	Avaliação da resposta		EFS mediana	DFS mediana	OS mediana
		PR: 13%	CRi: 44% PR: 13%			<p>Todos (quizartinib + controlos): Com alo-TCPH: 12,2 meses Sem alo-TCPH: 4,5 meses</p>

NOTA: Optou-se por manter algumas abreviaturas em inglês para facilitar o seu reconhecimento, uma vez que são as mais frequentemente utilizadas na literatura.

Abreviaturas: alo-TCPH; transplante de células progenitoras hematopoiéticas alogénico; CR, *complete response*; CRc, composite CR (CR+CRp+CRi); CRi, *CR with incomplete hematologic recovery*; CRp, *CR with incomplete platelet recovery*; DFS, *disease-free survival*; EFS, *event-free survival*; NA, não disponível (do inglês *not available*); NR, *no response*; ORR, *overall response rate*; OS, *overall survival*; PR, *partial remission*.

4.3. Toxicidade dos inibidores de FLT3

A toxicidade dos inibidores de *FLT3* presentes nos 23 estudos foi analisada em dois grupos: alterações no hemograma (toxicidade hematológica) e eventos adversos sobre outros sistemas (toxicidade não-hematológica) (Tabela 7).

Mais uma vez, para melhor interpretação dos dados recolhidos, recorreremos à separação dos estudos de acordo com o contexto clínico: doentes com LMA recém-diagnosticada sem tratamento prévio; doentes com LMA em recidiva ou refratária; doentes em remissão a fazer manutenção após alo-TCPH.

4.3.1. Toxicidade hematológica

Dos estudos que incluíram doentes com diagnóstico recente de LMA, não tratados previamente:

- Cinco estudos avaliaram os inibidores de *FLT3* com a quimioterapia padrão. (65,70,71,76,81)
Nos 2 estudos em que são apresentados dados da toxicidade, as toxicidades hematológicas mais frequentes foram a neutropenia, trombocitopenia e/ou anemia de grau 3 ou 4:
 - Num estudo fase I/II com o sunitinib, verificou-se trombocitopenia em 73%, neutropenia em 55%, e anemia em 50% dos doentes. (65)
 - No estudo RATIFY (ensaio fase III com midostaurina), o grupo experimental e o grupo controlo apresentaram frequências semelhantes de trombocitopenia (97% vs 97%), neutropenia (95% vs 96%) e anemia (93% vs 88%). (81)
- Dos três estudos que associaram inibidores de *FLT3* com azacitidina ou HHT (64,78,79):
 - Num estudo fase II com midostaurina e azacitidina consideraram as alterações hematológicas universais e não as incluíram nos efeitos adversos, não fornecendo dados sobre a sua frequência; (77)
 - num ensaio fase I/II com midostaurina e azacitidina, 94% dos doentes manifestaram trombocitopenia, 96% neutropenia e 61% anemia; (64)
 - num ensaio fase II com sorafenib, verificou-se neutropenia em 39% dos casos, e trombocitopenia em 36%. (79)

Dos estudos que incluíram doentes com LMA em recidiva/ refratária:

- Sete estudos testaram inibidores de *FLT3* em monoterapia e apresentaram dados sobre toxicidade hematológica. Destes, 2 avaliaram o gilteritinib (66,68,82), 1 o pexidartinib(67) e 3 estudos avaliaram o quizartinib (73–75,83,85):
 - Num estudo fase I/II com gilteritinib verificou-se trombocitopenia em 13% e anemia em 24% dos doentes; (66)
 - No ensaio fase III ADMIRAL, com o gilteritinib, o grupo controlo apresentou menores frequências de trombocitopenia (22,8% vs 16,5%) e anemia em (40,7% vs 30,3%), apesar de não sabermos se estas diferenças são estatisticamente significativas;(82)
 - Dois estudos avaliaram a toxicidade do quizartinib em monoterapia: num estudo verificou-se trombocitopenia em 37,8% dos doentes;(75) o outro estudo relata trombocitopenia em 18%, neutropenia em 24% e anemia em 16% dos casos; (75,85)
 - No ensaio fase III QuANTUM-R, que comparou o quizartinib em monoterapia *versus* quimioterapia intensiva, verificou-se frequências semelhantes de trombocitopenia (34% vs 34%), anemia (30% vs 29%) e neutropenia (32% vs 24%) entre os grupo experimental e controlo; (83)
 - Num estudo fase I/II com o pexidartinib, 17% dos doentes apresentou anemia. (67)
- Dois estudos testaram a associação de um inibidor *FLT3* com azacitidina:
 - Num estudo fase I/II com a associação sorafenib e azacitidina, verificou-se trombocitopenia, neutropenia ou anemia num total de 42% dos doentes. (63)
 - Num outro estudo fase I/II que testou a associação de midostaurina e azacitidina, observou-se neutropenia em 96%, trombocitopenia em 94%, e anemia em 61% dos casos.(64)

Dos estudos que avaliaram os inibidores de *FLT3* em manutenção após o alo-TCPH:

- Um estudo fase II comparou midostaurina com o tratamento padrão, verificando-se frequências semelhantes de anemia (7% vs 10%) e neutropenia (7% vs 13%) em ambos os grupos; (80)
- O estudo fase II SORMAIN, que comparou o sorafenib com o grupo controlo, mostrou frequências semelhantes de neutropenia (2,4% vs 2,6%), mas um maior risco de trombocitopenia no grupo experimental (4,8% vs 2,6%);(77)

- No estudo fase III R-QuANTUM, o subgrupo de doentes que recebeu quizartinib em manutenção apresentou trombocitopenia em 18% dos casos, neutropenia em 24% e anemia em 16% dos casos.(85)

4.3.2. Toxicidade não-hematológica

Dos estudos que incluíram doentes com diagnóstico recente de LMA não tratados previamente:

- Nos 5 estudos que avaliaram os inibidores de FLT3 com a quimioterapia padrão (65,70,71,76,81) as toxicidades não hematológicas mais comuns foram a neutropenia febril e infeções (grau 3 ou superior):
 - Um estudo fase I/II avaliou o sunitinib, verificando-se neutropenia febril em 77,3% dos casos; (65)
 - Dois estudos fase II testaram adição do sorafenib à quimioterapia padrão: num estudo verificou-se neutropenia febril em 57% dos casos no grupo experimental *versus* 53% dos casos no grupo controlo, e pneumonia em 38% dos casos no grupo experimental *versus* 32% no grupo controlo (70); o outro estudo descreve infeções em 35% vs 42% dos casos, e febre em 54% vs 53% dos casos (71);
 - Dois estudos avaliaram a midostaurina: num deles, de fase II, verificou-se neutropenia febril em 35%, e infeções em 59% dos casos (76); no outro estudo, fase III, encontraram-se frequências semelhantes de neutropenia febril (82% vs 82%) dos casos e infeções (52% vs 50%) nos grupos experimental e controlo (81).
- Nos estudos que associaram inibidores de FLT3 com azacitidina ou HHT, (64,78,79) as toxicidades não hematológicas mais frequentes foram a infeção e febre:
 - nos 2 estudos com a midostaurina e azacitidina (um fase I/II e o outro fase II), 56% e 42% dos doentes, respectivamente, apresentaram infeções; (64,78)
 - no estudo fase II com a associação sorafenib e HHT, pelo menos 52% dos doentes apresentaram febre.(79)

Dos estudos que incluíram doentes com LMA em recidiva/ refratária:

- O evento adverso mais relatado nos ensaios com um inibidor *FLT3* em monoterapia foi a neutropenia febril:

- Num estudo fase I/II com gilteritinib verificou-se neutropenia febril em 39% dos doentes;(66)
- No estudo ADMIRAL, que comparou o gilteritinib em monoterapia com quimioterapia de resgate, verificou-se neutropenia febril em 45,9% vs 36,7% dos doentes, respectivamente.(82)
- Dois estudos com quizartinib apresentaram respectivamente 41% e 37,8% de neutropenia febril;(74,75)
- No estudo QuANTUM-R, um ensaio fase III que comparou o quizartinib em monoterapia com quimioterapia de resgate, verificou-se neutropenia febril em 30% e 21% dos doentes, respectivamente.(83)
- Nos estudos onde houve combinação de um inibidor FLT3 com azacitidina ou HHT, as infecções e febre foram as toxicidades não-hematológicas mais frequentes:
 - Num estudo fase I/II com a associação midostaurina e azacitidina, 56% dos doentes apresentou infecção;(64)
 - Num estudo fase II com a associação de sorafenib e HHT, 54,2% dos doentes apresentaram febre.(72)

Dos estudos que avaliaram os inibidores de FLT3 em manutenção após o alo-TCPH:

- Num estudo fase II com midostaurina, 59% dos doentes apresentaram infecção e 35% dos doentes apresentou neutropenia febril;(76)
- Num estudo fase III com sorafenib em monoterapia *versus* o tratamento padrão, não houve diferença quanto à frequência de infecções entre o grupo experimental e o grupo controlo (25% vs 24%);(84)
- Num estudo fase III com quizartinib em monoterapia, 65% dos doentes apresentou infecções em qualquer grau e 35% dos doentes apresentou infecção grau igual ou superior a 3; (85)
- Quanto à frequência de doença de enxerto-contra-hospedeiro (DECH) em doentes submetidos a alo-TPH a fazer manutenção com um inibidor FLT3, em dois ensaios fase II com sorafenib e midostaurina, respectivamente, a frequência de DECH variou entre 50% e 77% no grupo experimental e entre 53% e 60% no grupo controlo, não havendo associação estatisticamente significativa entre os inibidores de FLT3 e a DECH.(77,80)

Tabela 7. Toxicidades mais frequentes relacionadas com tratamento.

Ref.	Inibidor FLT3	Toxicidade hematológica Grau (Incidência)	Toxicidade não hematológica Grau (Incidência)
(63)	Sorafenib	Grau ≥ 3 Trombocitopenia, neutropenia ou anemia (42% no total)	Grau 1-2 Fadiga (> 40%), diarreia (~30%)
(64)	Midostaurina	Grau 1-2 Anemia (39%) Grau ≥ 3 Neutropenia (96%); Trombocitopenia (94%); Anemia (61%)	Grau 1-2 Náuseas/vômito (43%) Grau ≥ 3 Infecções (56%)
(66)	Gilteritinib	Todos os graus Anemia (24%); trombocitopenia (13%)	Grau ≥ 3 Neutropenia febril (39%);
(65)	Sunitinib	Todos os graus Trombocitopenia (73%), neutropenia (55%), anemia (50%)	Grau ≥ 3 Neutropenia febril (77,3%)
(67)	Pexidartinib	Grau 1-2 Anemia (10%) Grau ≥ 3 Anemia (17%)	Grau 1-2 Diarreia (49%); Náusea (44%); Vômitos (36%); Fadiga (37%); Anorexia (34%) Grau ≥ 3 Neutropenia febril (42%)
(68)	Gilteritinib	NA	NA
(69)	Lestaurtinib	NA	Grupo lestaurtinib Grau ≥ 3 Infecção (32%)
			Grupo controlo Grau ≥ 3 Infecção (21%)
(70)	Sorafenib	NA	Sorafenib Grau ≥ 3 Neutropenia febril (57%), Pneumonia (38%)
			Placebo Grau ≥ 3 Neutropenia febril (53%), Pneumonia (32%)
(71)	Sorafenib	NA	Grupo Sorafenib Grau 1-2 Diarreia (58%); Dor (57%); Irritação Cutânea (55%); Náuseas (55%); Mucosite (43%); Febre (40%) Grau ≥ 3 Febre (54%); Infecções (35%)
			Grupo controlo Grau 1-2 Diarreia (61%); Dor (62%); Irritação Cutânea (44%); Náuseas (71%); Mucosite (41%); Febre (37%) Grau ≥ 3 Febre (53%); Infecções (42%)
(72)	Sorafenib	NA	Febre (54,2%)
(73)	Quizartinib	NA	NA

Ref.	Inibidor FLT3	Toxicidade hematológica Grau (Incidência)	Toxicidade não hematológica Grau (Incidência)
(74)	Quizartinib	NA	Grau 1-2 Diarreia (37%); Vômito (36%); Náusea (51%) Grau ≥ 3 Neutropenia febril (41%)
(75)	Quizartinib	Todos os graus Trombocitopenia (37,8%);	Grau ≥ 3 Neutropenia febril (37,8%); Intervalo QT prolongado (35,1%)
(76)	Midostaurina	NA	Grau ≥ 3 Infecções (59%); Neutropenia febril (35%)
(77)	Sorafenib	Grupo Sorafenib Trombocitopenia (4,8%) Neutropenia (2,4%)	Grupo Sorafenib DECH aguda/crônica (76,8%)
		Grupo Controle Trombocitopenia (2,6%) Neutropenia (2,6%)	Grupo Controle DECH aguda/crônica (59,8%)
(78)	Midostaurina	EAs hematológicos foram universais e não estão incluídos nos EAs do estudo.	Grau 3 Infecções (42%); Fadiga (50%)
(79)	Sorafenib	Grau 1-2 Anemia (18%) Grau ≥ 3 Neutropenia (39%); Trombocitopenia (36%)	Grau 1-2 Febre (52%); Erupção cutânea (32%)
(80)	Midostaurina	Grupo midostaurina Qualquer Grau Anemia (20%); Neutropenia (10%) Grau ≥ 3 Anemia (7%); Neutropenia (7%)	Grupo midostaurina Qualquer Grau DECH aguda (50%); DECH crônico (30%); Fadiga (30%); Edema periférico (30%)
		Grupo controle Qualquer Grau Anemia (23%) Neutropenia (23%) Grau ≥ 3 Anemia (10%) Neutropenia (13%)	Grupo controle Qualquer Grau DECH agudo (53%); DECH crônica (33%); Vômitos (73%); Náusea (67%); diarreia (40%)
(81)	Midostaurina	Grupo midostaurina Grau ≥ 3 Trombocitopenia (97%); Neutropenia (95%); Anemia (93%)	Grupo midostaurina Grau ≥ 3 Neutropenia febril (82%); Infecção (52%)
		Grupo controle Grau ≥ 3 Trombocitopenia (97%); Neutropenia (96%); Anemia (88%)	Grupo controle Grau ≥ 3 Neutropenia febril (82%); Infecção (50%)

Ref.	Inibidor FLT3	Toxicidade hematológica Grau (Incidência)	Toxicidade não hematológica Grau (Incidência)
(82)	Gilteritinib	Grupo Gilteritinib <u>Grau ≥ 3</u> Anemia (40,7%); Trombocitopenia (22,8%)	Grupo Gilteritinib <u>Grau ≥ 3</u> Neutropenia febril (45,9%);
		Grupo controle <u>Grau ≥ 3</u> Anemia (30,3%); Trombocitopenia (16,5%)	Grupo controle <u>Grau ≥ 3</u> Neutropenia febril (36,7%)
(83)	Quizartinib	Grupo quizartinib <u>Grau ≥ 3</u> Anemia (30%); Neutropenia (32%); Trombocitopenia (34%)	Grupo quizartinib <u>Grau 1/2</u> Náuseas (46%); Febre (36%); Dor musculoesquelética (34%) <u>Grau ≥ 3</u> Neutropenia febril (30%)
		Grupo controle <u>Grau ≥ 3</u> Trombocitopenia (34%); Anemia (29%); Neutropenia (24%)	Grupo controle <u>Grau 1/2</u> Náuseas (40%); Febre (40%) <u>Grau ≥ 3</u> Neutropenia febril (21%)
(84)	Sorafenib	Grupo sorafenib <u>Grau ≥ 3</u> Diminuição de plaquetas (13%) Diminuição de neutrófilos (9%)	Grupo sorafenib Infecções (25%)
		Grupo controle <u>Grau ≥ 3</u> Diminuição de plaquetas (6%) Diminuição de neutrófilos: (4%)	Grupo controle Infecções (24%)
(85)	Quizartinib	Grupo quizartinib <u>Grau ≥ 3</u> : Neutropenia (24%); Anemia (16%); Trombocitopenia (18%)	Grupo quizartinib <u>Qualquer Grau</u> : Infecção (65%); Distúrbios hepáticos (31%) <u>Grau ≥ 3</u> : Infecção (35%)

Abreviaturas: Alo-TCPH, transplante de células progenitoras hematopoiéticas alogénico; DECH, doença de enxerto-contra-hospedeiro EA, efeitos adversos; NA, *not available*; NR, no response; QT, quimioterapia.

5. Discussão

A LMA é a leucemia aguda mais frequente nos adultos e o seu tratamento pouco evoluiu durante várias décadas.(86) Doentes com idade avançada, LMA secundária ou citogenética desfavorável, bem como aqueles sem indicação para quimioterapia intensiva, raramente obtêm remissão prolongada, reforçando a necessidade de novas e melhores terapias. As descobertas recentes de alterações genéticas frequentes na LMA, facilitadas pela técnica de sequenciação de nova geração (NGS, do inglês *next generation sequencing*), levou ao desenvolvimento de novos fármacos contra determinadas mutações.(87) A mutação do *FLT3* é uma das mutações mais frequentes nos doentes com LMA. Os inibidores de *FLT3* podem melhorar o prognóstico adverso da doença, no entanto ainda não se conhece o papel que estes inibidores devem assumir no tratamento da LMA, isto é, é necessário definir-se as indicações para a sua utilização: quando e como utilizar estes inibidores. Este trabalho analisa os ensaios clínicos de fase II e III com utilização de inibidores de *FLT3* no tratamento de doentes com LMA, avaliando a sua eficácia e toxicidade.

Os inibidores de *FLT3* investigados incluíram 4 inibidores de primeira geração (sorafenib, lestaurtinib, sunitinib e midostaurina) e três inibidores de segunda geração (gilteritinib, quizartinib e pexidartinib). Estes inibidores de *FLT3* foram usados em vários contextos clínicos, incluindo indução com/sem terapia de consolidação em LMA inaugural, terapia de resgate em LMA refratária e em recidiva (LMA r/r) e tratamento de manutenção antes e após alo-TCPH. Até ao momento, não se sabe qual o inibidor *FLT3* mais adequado a cada um destes contextos. Teoricamente, poderá fazer sentido usar um inibidor não específico durante a indução, quando a doença é policlonal, e um inibidor *FLT3* mais específico para recidiva, quando é mais provável que a doença seja dependente da atividade de *FLT3*.(81)

Verificou-se benefício clínico em quase todos os ensaios clínicos incluídos nesta revisão, salvo poucas exceções, como, a título de exemplo, o estudo com o lestaurtinib (69), no qual se observou uma taxa de RC de 17% e uma OS de cerca de 4 meses, não existindo diferença entre o grupo do lestaurtinib e o grupo controlo, seja para todos os doentes ou de acordo com a duração da primeira remissão.(69)

Dos ensaios clínicos que testaram a utilização de inibidores de *FLT3* nos doentes com diagnóstico inaugural de LMA sem tratamento prévio, apenas 2 não demonstraram vantagem clínica na utilização destes inibidores: no estudo de Serve *et al.*, a adição de sorafenib à quimioterapia de indução e consolidação não mostrou benefício clínico em doentes idosos (com

idade > 60 anos); (70) no estudo de Tomlinson *et al.*, a combinação de midostaurina e azacitidina também não mostrou vantagem clínica em comparação com a azacitidina em monoterapia, observando-se taxas de resposta e sobrevida global semelhantes.(78) Em 3 dos restantes estudos, verificou-se um aumento da EFS, DFS e/ou OS pela utilização de um inibidor de FLT3 (midostaurina ou sorafenib) associado a quimioterapia de indução, azacitidina ou HHT.(71,76,81) Os restantes 3 ensaios são de fase I/II ou II e mostraram perfis aceitáveis de eficácia e toxicidade na utilização da combinação midostaurina e azacitidina, da associação do sunitinib com quimioterapia de indução e da combinação sorafenib e HHT.(64,65,79) O tratamento com um inibidor de *FLT3* em monoterapia pode diminuir a probabilidade de remissão completa e, portanto, a combinação com outros agentes pode potencialmente fornecer maiores benefícios clínicos. O objetivo de combinar o inibidor *FLT3* com azacitidina ou HHT é anular formas de resistência e obter uma melhor taxa de resposta. Possíveis explicações para a ausência de benefício clínico nos estudos Serve *et al.* e Tomlinson *et al.* são: uma menor tolerância dos doentes idosos ao sorafenib e à midostaurina; uma maior frequência de fenótipos com resistência a estes fármacos; mais alterações epigenéticas nos doentes idosos a contrabalançar o efeito do sorafenib ou midostaurina sobre o *FLT3*.(88)

Os doentes com LMA r/r têm atualmente um prognóstico muito desfavorável, sendo urgente encontrar estratégias terapêuticas que melhorem o *outcome* destes doentes. Os inibidores de *FLT3* testados nos 13 estudos com doentes com LMA r/r foram a midostaurina (64), o sorafenib (63,72), o gilteritinib (66,68,82), o quizartinib (73–75,83,85), o lestaurtinib (69) e o pexidartinib.(67) Nos ensaios fase I/II e II com estes inibidores, a OS variou entre 3,0 meses com o pexidartinib (81)(67), e 17,6 meses com o gilteritinib (68). No ensaio fase I/II com a combinação midostaurina e azacitidina, verificou-se uma OS de 5,1 meses.(64) É possível que a midostaurina seja mais eficaz no tratamento de doentes com LMA inaugural do que na LMA r/r em comparação com outros inibidores de *FLT3*, uma vez que estudos *in vitro* mostraram que a midostaurina tem maior actividade sobre os blastos de doentes ao diagnóstico e naqueles com baixa carga da mutação do *FLT3*.(89) Os ensaios de fase III com o gilteritinib (ADMIRAL) e o quizartinib (QuANTUM-R) mostraram um prolongamento da OS com o tratamento com estes inibidores em monoterapia em comparação com quimioterapia de resgate.(82–84) O gilteritinib teve uma taxa de CR/CRi de 84% e uma OS de 9,3 meses, enquanto que o quizartinib teve uma CR/CRi/CRp de apenas 48% e uma OS de 4,5 meses sem alo-TCPH, e de 12,2 meses nos doentes submetidos a alo-TCPH (82,85). No entanto, não existe evidência suficiente para

adicionar estes inibidores ao tratamento dos doentes com LMA r/r na indução, consolidação e manutenção. Vários ensaios randomizados encontram-se atualmente em curso para responder a esta lacuna (NCT02668653, NCT02927262, NCT02752035 e NCT02997202).

O alo-TCPH continua a ter um papel fundamental no tratamento da LMA. Os inibidores de FLT3 parecem melhorar a sobrevida pós-transplante, sejam eles administrados antes do transplante (por exemplo, midostaurina)(81) ou usados apenas como manutenção pós-TCPH (por exemplo, sorafenib)(77,84). O sorafenib na manutenção pós-transplante apresentou uma OS aos 24 meses entre 82,1% e 90,5% face à OS aos 24 meses entre 56,6% e 66,2% do grupo controlo, ou seja, com um benefício clínico superior ao uso de sorafenib como agente único.(70,71,77,84) Ainda assim, não há evidência que os inibidores de FLT3 pós-TCPH melhorem a sobrevida, visto que o número de estudos publicados é ainda reduzido.

No que diz respeito a avaliação das toxicidades hematológicas e não hematológicas, de forma geral, os inibidores de *FLT3* estiveram associados a um risco aumentado de trombocitopenia, neutropenia e anemia, bem como de febre, infeção e neutropenia febril. Em alguns estudos os efeitos adversos (EAs) semelhantes entre os grupos experimentais e os seus respetivos grupos de controlo, (80,81,83) enquanto que noutros estudos houve uma maior incidência de EAs nos grupos experimentais (77,82,84). É importante referir que como a maioria dos participantes nos estudos estava sob quimioterapia em simultâneo com o inibidor *FLT3* ou já tinha sido previamente tratado, sendo provável que alguns dos EAs relatados estejam relacionados com a quimioterapia e não se devam exclusivamente ao uso dos inibidores de *FLT3*. No entanto, EAs semelhantes foram observadas nos doentes a fazer inibidores de *FLT3* em monoterapia. (80,81,83)

As toxicidades hematológicas e não hematológicas foram, bem geridas de uma forma geral, com a suspensão ou redução de dose do fármaco. Além disso, não houve relação significativa entre inibidores de *FLT3* e o risco de morte precoce após alo-TCPH, nem com o risco de DECH (77,80).

Recentemente foi publicada uma meta-análise em rede que tentou avaliar qual o inibidor *FLT3* mais promissor no tratamento da LMA.(90) Comparando as taxas de CR, OS, EFS e DFS dos inibidores de *FLT3* na LMA, os dados sugerem que o gilteritinib confere um melhor prognóstico em comparação com a quimioterapia padrão e a outros inibidores de *FLT3*. A aprovação atual da FDA para o gilteritinib baseia-se na identificação de doentes usando um diagnóstico

complementar baseado na técnica de PCR, para distinguir mutações *FLT3-ITD* ou *D835/I836 TKD*.(91)

Uma limitação desta revisão é a não inclusão de estudos pré-clínicos e de estudos retrospectivos. É importante termos conhecimento do desenvolvimento dos fármacos numa fase precoce, apesar da maioria dos estudos pré-clínicos não terem resultados suficientemente robustos para avançarem para ensaios clínicos. Em 2012, Eriksson *et al.* descreveram um ensaio pré-clínico com o AKN-028 (na altura um novo inibidor da FLT3) em concentrações muito baixas. O AKN-028 apresentou uma potente atividade na LMA, quer *in vitro* quer *in vivo*, independentemente do *status* de FLT3. A sinergia *in vitro* com os agentes citarabina e daunorrubicina, juntamente com uma boa biodisponibilidade oral, sugeriam o AKN-028 como um potencial candidato para ensaios clínicos.(92) De facto realizou-se um ensaio fase I/II com este inibidor entre 2012 e 2016 (NCT01573247), no entanto 2 doentes apresentaram hepatotoxicidade grave atribuível ao AKN-028 e o ensaio foi suspenso por o risco-benefício ter sido considerado negativo.(93)

Como perspectivas futuras, será interessante comparar os resultados obtidos nesta revisão com os dados da utilização de inibidores de FLT3 em doentes com LMA fora dos ensaios clínicos, isto é, em contexto de vida real (RWE, do inglês *real world evidence*). De facto, estão já disponíveis alguns dados de RWE que será útil analisar, como por exemplo: 1) O estudo retrospectivo de Bertoli *et al.* (94) que teve como objetivo analisar examinar as características clínicas e resposta ao tratamento dos doentes com LMA r/r com mutações *FLT3* incluídos no registo DATAML Toulouse-Bordeaux, a fim de avaliar a eficácia dos tratamentos padrão que apresentaram eficácia limitada no estudo ADMIRAL; (94)

2) O estudo de Al-Kali *et al.* (95) teve como objetivo determinar o padrão de resposta molecular e recidiva em pacientes com LMA não tratada previamente, que receberam terapia de indução com combinação de sorafenib e quimioterapia e determinar mecanismos potenciais de resistência em 18 doentes com mutações *FLT3*;(95)

3) O estudo de Sharma *et al.* relata uma série de 16 doentes com LMA com mutações *FLT3-ITD*, em recidiva após alo-TCPH, tratados com sorafenib em monoterapia ou em combinação com quimioterapia de resgate. A recidiva da leucemia após o TCPH continua a ser uma das principais causas de mortalidade. Neste sentido, a prevenção da recidiva após o TCPH em doentes com doença de alto risco pode ser uma das estratégias a considerar. (96)

6. Conclusão

A presença de mutação do *FLT3*, a mais frequente nos doentes com LMA, bem como o *ratio* alélico *FLT3* são fundamentais na estratificação do risco destes doentes, estando atualmente incluídas nas recomendações da ELN. Como a LMA é uma doença geneticamente heterogénea e as mutações do *FLT3* podem manifestar-se de forma tardia, é necessário estabelecer uma estratégia terapêutica adaptada. Assim, é fundamental avaliar a utilização dos inibidores de FLT3 em diferentes combinações e em diferentes fases de evolução da doença.

Esta revisão sistemática demonstra o potencial dos inibidores de FLT3 melhorarem o prognóstico dos doentes com LMA, tendo-se verificado de forma geral evoluções clínicas mais favoráveis nos grupos experimentais que receberam estes inibidores em comparação com os grupos controlo, tanto nos casos recém-diagnosticados como na terapia de resgate, bem como na terapia de manutenção após alo-TCPH em doentes com mutações do *FLT3*. Embora a eficácia clínica dos inibidores de *FLT3* tenha sido demonstrada, são necessários mais estudos para analisar a durabilidade das respostas.

Além disso, os inibidores de *FLT3* foram significativamente associados a um maior risco de toxicidade hematológica nomeadamente neutropenia, trombocitopenia e anemia, e de toxicidade não hematológica, como a neutropenia febril e infeções, especialmente para o grau ≥ 3 .

Como perspectivas futuras deste trabalho, para além de serem necessárias atualizações regulares com os novos dados dos ensaios clínicos randomizados, seria também interessante analisar os dados da utilização destes inibidores em contexto de vida real.

Em suma, os inibidores de *FLT3* são eficazes e têm potencial para revolucionar o tratamento atual da LMA, sendo necessários mais estudos para identificar o inibidor mais adequado para cada situação, bem como medidas para minimizar as toxicidades associadas à sua utilização.

7. Referências Bibliográficas

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: Recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Vol. 115, *Blood*. Content Repository Only; 2010. p. 453–74.
2. Saleh, Khalil et al.. Acute myeloid leukemia transformed to a targetable disease. Vol. 16, *Future Oncology*. Future Medicine Ltd.; 2020. p. 961–72.
3. Kantarjian H, O'Brien S. Questions regarding frontline therapy of acute myeloid leukemia. *Cancer*. 1 de Novembro de 2010;116(21):4896–901.
4. Narayanan D, Weinberg OK. How I investigate acute myeloid leukemia. Vol. 42, *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 3–15.
5. De Lima MC, Da Silva DB, Freund APF, Dacoregio JS, Costa TEJB, Costa I, et al. Acute Myeloid Leukemia: analysis of epidemiological profile and survival rate. *J Pediatr (Rio J)*. 1 de Maio de 2016;92(3):283–9.
6. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Vol. 129, *Blood*. American Society of Hematology; 2017. p. 424–47.
7. Grafone T, Palmisano M, Nicci C, Storti S. An overview on the role of FLT3-tyrosine kinase receptor in acute myeloid leukemia: biology and treatment. *Oncol Rev*. 2012;6(1):64–74.
8. Martelli MP, Sportoletti P, Tiacci E, Martelli MF, Falini B. Mutational landscape of AML with normal cytogenetics: Biological and clinical implications. *Blood Rev*. 1 de Janeiro de 2013;27(1):13–22.
9. Badar T, Kantarjian HM, Nogueras-Gonzalez GM, Borthakur G, Manero GG, Andreeff M, et al. Improvement in clinical outcome of FLT3 ITD mutated acute myeloid leukemia patients over the last one and a half decade. *Am J Hematol*. 1 de Novembro de 2015;90(11):1065.
10. Pelcovits A, Niroula R. Acute Myeloid Leukemia: A Review.
11. Di Nardo CD, Cortes JE. Mutations in AML: Prognostic and therapeutic implications. *Hematology*. 2016;2016(1):348–55.
12. Takahashi S. Current findings for recurring mutations in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 2011;4.
13. Conway O'Brien, Emma et al. The Epigenetic Landscape of Acute Myeloid Leukemia. *Adv Hematol*. 2014;2014.

14. Yang, Xue, and Jianxiang Wang. Precision therapy for acute myeloid leukemia. Vol. 11, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2018.
15. Eytan M. Stein , Neerav Shukla JKA. American Society of Hematology Self-Assessment Program – Chapter 20: Acute myeloid leukemia. Seventh. 2019. 580–591 p.
16. Turbeville S, Francis KM, Behm I, Chiu GR, Sanchez H, Morrison BA, et al. Prevalence and Incidence of Acute Myeloid Leukemia May be Higher Than Currently Accepted Estimates Among the ≥ 65 Year-Old Population in the United States. *Blood*. 6 de Dezembro de 2014;124(21):958–958.
17. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines – Acute Myeloid Leukemia. Version 3.2021.
18. Leucemia Mieloide Aguda | Pfizer Portugal.
19. Percival, Mary-Elizabeth et al. Bone marrow evaluation for diagnosis and monitoring of acute myeloid leukemia. Vol. 31, *Blood Reviews*. Churchill Livingstone; 2017. p. 185–92.
20. Haferlach, Torsten e Ines Schmidts. The power and potential of integrated diagnostics in acute myeloid leukemia. Vol. 188, *British Journal of Haematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 36–48.
21. Jung, Jin et al. Reclassification of acute myeloid leukemia according to the 2016 who classification. *Ann Lab Med*. 2019;39(3):311–6.
22. De Kouchkovsky I, Abdul-Hay M. 'Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update'. Vol. 6, *Blood Cancer Journal*. Nature Publishing Group; 2016. p. e441.
23. Hou, Hsin-An, and Hwei-Fang Tien. Genomic landscape in acute myeloid leukemia and its implications in risk classification and targeted therapies. Vol. 27, *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central; 2020.
24. Komanduri, Krishna V, and Ross L Levine. Diagnosis and therapy of acute myeloid leukemia in the era of molecular risk stratification. *Annu Rev Med*. 14 de Janeiro de 2016;67:59–72.
25. Estey, Elihu. Acute myeloid leukemia: 2016 Update on risk-stratification and management. *Am J Hematol*. 1 de Agosto de 2016;91(8):824–46.
26. Lin, Peng et al. The effectiveness of three different 7 + 3 induction regimes in China: A retrospective analysis in adult patients with acute myeloid leukemia. *Pakistan J Med Sci*. 2021;37(1):21.
27. Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, van Putten W, Schouten HC, Graux C, et al. Cytarabine

- Dose for Acute Myeloid Leukemia. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1010222>. 16 de Março de 2011;364(11):1027–36.
28. Tamamyán G, Kadia T, Ravandi F, Borthakur G, Cortes J, Jabbour E, et al. Frontline treatment of acute myeloid leukemia in adults. Vol. 110, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 20–34.
 29. Kadia, T M et al. New drugs in acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 1 de Maio de 2016;27(5):770.
 30. Coltoff, A et al. Role of minimal residual disease in the management of acute myeloid leukemia—a case-based discussion. Vol. 97, *Annals of Hematology*. Springer Verlag; 2018. p. 1155–67.
 31. Schuurhuis, Gerrit J et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party. *Blood*. 22 de Março de 2018;131(12):1275–91.
 32. Bullinger, Lars et al. Genomics of acute myeloid leukemia diagnosis and pathways. Vol. 35, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2017. p. 934–46.
 33. Ravandi, Farhad et al. Evaluating measurable residual disease in acute myeloid leukemia. Vol. 2, *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2018. p. 1356–66.
 34. Jongen-Lavrencic, Mojca et al. Minimal residual disease in acute myelogenous leukemia. Vol. 39, *International Journal of Laboratory Hematology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. p. 53–60.
 35. Dix, Caroline et al. Measurable Residual Disease in Acute Myeloid Leukemia Using Flow Cytometry: A Review of Where We Are and Where We Are Going. *J Clin Med*. 3 de Junho de 2020;9(6):1714.
 36. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events. 2017.
 37. Assi, Rita, and Farhad Ravandi. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia: Choosing the best when the optimal does not exist. Vol. 93, *American Journal of Hematology*. Wiley-Liss Inc.; 2018. p. 553–63.
 38. Whitman, SP et al. Absence of the Wild-Type Allele Predicts Poor Prognosis in Adult de Novo Acute Myeloid Leukemia with Normal Cytogenetics and the Internal Tandem Duplication of FLT3: A Cancer and Leukemia Group B Study.
 39. Daver, Naval et al. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and

- evidence. Vol. 33, *Leukemia*. Nature Publishing Group; 2019. p. 299–312.
40. Larrosa-Garcia M, Baer MR. FLT3 Inhibitors in acute myeloid leukemia: Current status & future directions. Vol. 16, *Molecular Cancer Therapeutics*. American Association for Cancer Research Inc.; 2017. p. 991–1001.
 41. Wu, Mei et al. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. Vol. 11, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2018.
 42. Port M, Böttcher M, Thol F, Ganser A, Schlenk R, Wasem J, et al. Prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication, nucleophosmin 1, and CEBPA gene mutations for acute myeloid leukemia patients with normal karyotype and younger than 60 years: A systematic review and meta-analysis. Vol. 93, *Annals of Hematology*. Springer Verlag; 2014. p. 1279–86.
 43. Weis, Taylor M et al. Clinical considerations for the use of FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 1 de Setembro de 2019;141:125–38.
 44. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 30 de Maio de 2013;368(22):2059–74.
 45. Patel, Jay P et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 22 de Março de 2012;366(12):1079–89.
 46. Papaemmanuil, Elli et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 9 de Junho de 2016;374(23):2209–21.
 47. Kayser S, Schlenk RF, Londono MC, Breitenbuecher F, Wittke K, Du J, et al. Insertion of FLT3 internal tandem duplication in the tyrosine kinase domain-1 is associated with resistance to chemotherapy and inferior outcome. *Blood*. 17 de Setembro de 2009;114(12):2386–92.
 48. Orgueira AM, Pérez LB, Torre AM, Raíndo AP, López MC, Díaz Arias J, et al. FLT3 inhibitors in the treatment of acute myeloid leukemia: Current status and future perspectives. *Minerva Med*. 1 de Outubro de 2020;111(5):427–42.
 49. Wu, Mei et al. FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia. *J Hematol Oncol*. 4 de Dezembro de 2018;11(1).
 50. INFARMED. Relatório público de avaliação prévia do medicamento-RYDAPT. Disponível em: www.infarmed.pt
 51. Quizartinib | C29H32N6O4S – PubChem.
 52. Perl, Alexander E et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3–

- Mutated AML. *N Engl J Med*. 31 de Outubro de 2019;381(18):1728–40.
53. INFARMED. Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar– Sunitinib. Disponível em: www.infarmed.pt
 54. Lewis NL, Lewis LD, Eder JP, Reddy NJ, Guo F, Pierce KJ, et al. Phase I Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Oral CP-868,596, a Highly Specific Platelet-Derived Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Patients With Advanced Cancers. *J Clin Oncol*. 1 de Novembro de 2009;27(31):5262.
 55. Michael, M et al. Phase Ib study of CP-868,596, a PDGFR inhibitor, combined with docetaxel with or without axitinib, a VEGFR inhibitor. *Br J Cancer* [Internet]. 9 de Novembro de 2010
 56. Smith, Catherine C et al. Characterizing and Overriding the Structural Mechanism of the Quizartinib-Resistant FLT3 «Gatekeeper» F691L Mutation with PLX3397. *Cancer Discov*. 1 de Junho de 2015;5(6):668–79.
 57. Lestaurtinib | C26H21N3O4 - PubChem [Internet]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lestaurtinib>
 58. Scholl, Sebastian et al. Molecular Mechanisms of Resistance to FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Ongoing Challenges and Future Treatments. *Cells*. 17 de Novembro de 2020;9(11).
 59. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev* 2021 101. 29 de Março de 2021;10(1):1–11.
 60. Knapper, Steven et al. A randomized assessment of adding the kinase inhibitor lestaurtinib to first-line chemotherapy for FLT3-mutated AML. *Blood*. 2 de Março de 2017;129(9):1143–54.
 61. Man, Cheuk Him et al.. orafenib treatment of FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia: favorable initial outcome and mechanisms of subsequent nonresponsiveness associated with the emergence of a D835 mutation. *Blood*. 31 de Maio de 2012;119(22):5133–43.
 62. Rautenberg, Christina et al. Sorafenib and azacitidine as salvage therapy for relapse of FLT3-ITD mutated AML after allo-SCT. *Eur J Haematol*. 1 de Abril de 2017;98(4):348–54.
 63. Ravandi, Farhad et al. Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood*. 6 de Junho de 2013;121(23):4655–62.

64. Strati, Paolo et al. Phase I/II Trial of the Combination of Midostaurin (PKC412) and 5-Azacytidine for Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Am J Hematol.* 1 de Abril de 2015;90(4):276.
65. Fiedler, Walter et al. A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations. *Br J Haematol.* 1 de Junho de 2015;169(5):694–700.
66. Perl, Alexander E et al. Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol.* 1 de Agosto de 2017;18(8):1061–75.
67. Smith, Catherine C et al. A phase 1/2 study of the oral FLT3 inhibitor pexidartinib in relapsed/refractory FLT3-ITD-mutant acute myeloid leukemia. *Blood Adv.* 28 de Abril de 2020;4(8):1711–21.
68. Altman, Jessica K et al. The impact of FLT3 mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with FLT3 mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Med.* 1 de Fevereiro de 2021;10(3):797–805.
69. Levis M, Ravandi F, Wang ES, Baer MR, Perl A, Coutre S, et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. *Blood.* 24 de Março de 2011;117(12):3294.
70. Serve, Hubert et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol.* 1 de Setembro de 2013;31(25):3110–8.
71. Röllig, Christoph et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1691–9.
72. Lam, Stephen S Y et al. Homoharringtonine (omacetaxine mepesuccinate) as an adjunct for FLT3-ITD acute myeloid leukemia. *Sci Transl Med.* 5 de Outubro de 2016;8(359).
73. Cortes, Jorge E et al. Phase 2b study of 2 dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD-mutated, relapsed or refractory AML. *Blood.* 9 de Agosto de 2018;132(6):598–607.
74. Cortes, Jorge et al. Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2

- trial. *Lancet Oncol.* 1 de Julho de 2018;19(7):889–903.
75. Takahashi, Takeshi et al. Efficacy and safety of quizartinib in Japanese patients with FLT3-ITD positive relapsed or refractory acute myeloid leukemia in an open-label, phase 2 study. *Int J Hematol.* 1 de Dezembro de 2019;110(6):665–74.
 76. Schlenk, Richard F et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD. *Blood.* 21 de Fevereiro de 2019;133(8):840–51.
 77. Burchert, Andreas et al. Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN). *J Clin Oncol.* 10 de Setembro de 2020;38(26):2993–3002.
 78. Tomlinson, Benjamin K et al. A Phase II Study of Midostaurin and 5-Azacitidine for Untreated Elderly and Unfit Patients With FLT3 Wild-type Acute Myelogenous Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 1 de Abril de 2020;20(4):226–233.e1.
 79. Zhang, Chunxiao et al. Sorafenib and omacetaxine mepesuccinate as a safe and effective treatment for acute myeloid leukemia carrying internal tandem duplication of Fms-like tyrosine kinase 3. *Cancer.* 15 de Janeiro de 2020;126(2):344–53.
 80. Maziarz, Richard T et al. Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1 de Maio de 2021;56(5):1180–9.
 81. Stone, Richard M et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med.* 3 de Agosto de 2017;377(5):454.
 82. Perl, Alexander E et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. 30 de Outubro de 2019;381(18):1728–40.
 83. Cortes, Jorge E et al. Quizartinib versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 de Julho de 2019;20(7):984–97.
 84. Xuan, Li et al. Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 1 de Setembro de 2020;21(9):1201–12.
 85. Ganguly, Siddhartha et al. Clinical Outcomes in Patients with FLT3-ITD-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia Undergoing Hematopoietic Stem

- Cell Transplantation after Quizartinib or Salvage Chemotherapy in the QuANTUM-R Trial. *Transplant Cell Ther.* 1 de Fevereiro de 2021;27(2):153–62.
86. Fernandes, Ângela et al. Proteolytic systems and AMP-activated protein kinase are critical targets of acute myeloid leukemia therapeutic approaches. *Oncotarget.* 2015;6(31):31428.
 87. DeAngelo, Daniel J et al. Evolving Therapies in Acute Myeloid Leukemia: Progress at Last? *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet.* Maio de 2016;35(36):e302–12.
 88. Röllig, Christoph et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML96 trial. *Blood.* 12 de Agosto de 2010;116(6):971–8.
 89. Pratz, Keith W et al. FLT3-mutant allelic burden and clinical status are predictive of response to FLT3 inhibitors in AML. *Blood.* 18 de Fevereiro de 2010;115(7):1425.
 90. Xu, Qingyu et al. Clinical Benefits and Safety of FMS-Like Tyrosine Kinase 3 Inhibitors in Various Treatment Stages of Acute Myeloid Leukemia: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. *Front Oncol.* 3 de Junho de 2021;0:2043.
 91. Tarver, Theodore C et al. Gilteritinib is a clinically active FLT3 inhibitor with broad activity against FLT3 kinase domain mutations. *Blood Adv.* 11 de Fevereiro de 2020;4(3):514–24.
 92. Eriksson, A et al. The novel tyrosine kinase inhibitor AKN-028 has significant antileukemic activity in cell lines and primary cultures of acute myeloid leukemia. *Blood Cancer J.* Agosto de 2012;2(8):e81.
 93. Eriksson, Anna et al. AKN-028 induces cell cycle arrest, downregulation of Myc associated genes and dose dependent reduction of tyrosine kinase activity in acute myeloid leukemia. *Biochem Pharmacol.* 15 de Janeiro de 2014;87(2):284–91.
 94. Bertoli, Sarah et al. Outcome of Relapsed or Refractory FLT3-Mutated Acute Myeloid Leukemia Before Second-Generation FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors: A Toulouse-Bordeaux DATAML Registry Study. *Cancers (Basel).* 1 de Abril de 2020;12(4).
 95. Al-Kali, Aref et al. Patterns of Molecular Response to and Relapse After Combination of Sorafenib, Idarubicin, and Cytarabine in Patients With FLT3 Mutant Acute Myeloid Leukemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11(4):361.
 96. Sharma, Manish et al. Treatment of FLT3-ITD-Positive Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation with Sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant.* Dezembro de 2011;17(12):1874.

Anexos

I.Estratégia de pesquisa

Tabela 8. Estratégia de pesquisa

Base de Dados	Palavras-chave	Filtros aplicados	Nº artigos
Pubmed	("acute myeloid leukemia" OR "AML") AND ("FLT3") AND ("FLT3 inhibitors")	<i>Ensaio Clínico, nos últimos 10 anos (2011-2021), Humanos, Inglês</i>	68
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("Sorafenib" OR "nexavar" OR "BAY-439006" OR "BAY439006")		20
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("midostaurin" OR "PKC412" OR "PKC-412")		15
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("quizartinib" OR "AC-220" OR "AC220")		19
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("gilteritinib" OR "ASP2215" OR "ASP-2215")		5
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("crenolanib" OR "CP-868-596" OR "CP 868-596" OR "CP 868 596" OR "CP868596")		2
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("FLT3 inhibitors" OR "Sorafenib" OR "nexavar" OR "BAY-439006" OR "BAY439006" OR "midostaurin" OR "PKC412" OR "PKC-412" OR "quizartinib" OR "AC-220" OR "AC220" OR "gilteritinib" OR "ASP2215" OR "ASP-2215" OR "crenolanib" OR "CP-868-596" OR "CP 868-596" OR "CP 868 596" OR "CP868596")		64
Web of Science	("acute myeloid leukemia" OR "AML") AND ("FLT3") AND ("FLT3 inhibitors")	<i>Tipo de documento: Artigo</i> <i>Idioma: Inglês</i> <i>Anos de Publicação: 2011-2021</i>	864
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("Sorafenib" OR "nexavar" OR "BAY-439006" OR "BAY439006")		206
	("acute myeloid leukemia" OR "AML") AND ("FLT3") AND ("midostaurin" OR "PKC412" OR "PKC-412")		172
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("quizartinib" OR "AC-220" OR "AC220")		139
	("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("gilteritinib" OR "ASP2215" OR "ASP-2215")		67

	<p>("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND ("crenolanib" OR "CP-868-596" OR "CP 868-596" OR "CP 868 596" OR "CP868596")</p>		45
	<p>("acute myeloid leukemia") AND ("FLT3") AND("FLT3 inhibitors" OR "Sorafenib" OR "nexavar" OR "BAY-439006" OR "BAY439006" OR "midostaurin" OR "PKC412" OR " PKC-412" OR "quizartinib" OR "AC-220" OR "AC220" OR "gilteritinib" OR "ASP2215" OR "ASP-2215" OR "crenolanib" OR "CP-868-596" OR "CP 868-596" OR "CP 868 596" OR "CP868596")</p>		556
Web of Science	<p>("acute myeloid leukemia" OR "AML") AND ("FLT3") AND ("FLT3 inhibitors")</p>	<p><i>Tipo de documento:</i> Artigo</p> <p><i>Idioma:</i> Inglês</p> <p><i>Anos de Publicação:</i> 2011-2021</p> <p><i>Exclusão das áreas de pesquisa:</i> Zoologia; Biologia reprodutiva; Nutrição e dietética; Enfermagem; Cristalografia; Biologia do desenvolvimento; Ciências vegetais; Doenças infecciosas; Ciências veterinárias; Pediatria; Ciências veterinárias</p>	834

II.Características gerais dos estudos

Tabela 9. Caracterização dos doentes

Título do artigo (Ref.)	Idade mediana (min-max)	Tipo de mutação FLT3	FLT3-ITD (nº de doentes)	FLT3-TKD (nº de doentes)
"Phase 2 study of azacytidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation."(63)	64 (24-87) anos	FLT3 - IDT	40	NA
"Phase I/II trial of the combination of midostaurin (PKC412) and 5-azacytidine for patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome." (64)	65 (21-85) anos	FLT3-ITD; FLT3-D835	37	FLT3 ITD/ D835 - 3
"Selective inhibition of FLT3 by gilteritinib in relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: a multicentre, first-in-human, open-label, phase 1-2 study." (66)	46-71 anos	FLT3-ITD; FLT3-TKD D835 ou I836	162	TKD-D835-16; ITD e TKD-D835-13;
"A phase I/II study of sunitinib and intensive chemotherapy in patients over 60 years of age with acute myeloid leukaemia and activating FLT3 mutations."(65)	70 (20-78) anos	FLT3-ITD; FLT3-TKD	14	8
"A phase 1/2 study of the oral FLT3 inhibitor pexidartinib in relapsed/refractory FLT3-ITD-mutant acute myeloid leukemia."(67)	62,5 (24-82) anos	FLT3-ITD	90	NA
"The impact of FLT3 mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with FLT3 mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia."(68)	60,5 (21-86) anos	FLT3-IDT	108	NA
"Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse."(69)	Grupo Lestautinib 59 (20-81)anos; Grupo controlo: 54 (21-79) anos	FLT3-ITD; FLT3-D835	198	TKD-D835-17; ITD e D835-8;

“Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial.” (70)	68 (61-80) anos	FLT3- ITD	29	NA
“Addition of sorafenib <i>versus</i> placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial.” (71)	Grupo placebo 50 (44-55) anos; Grupo sorafenib 50 (43-56) anos;	FLT3- ITD	46	NA
“Homoharringtonine (omacetaxine mepesuccinate) as an adjunct for FLT3-ITD acute myeloid leukemia.”(72)	50anos (21-76) anos	FLT3- IDT	24	7
“Phase 2b study of 2 dosing regimens of quizartinib monotherapy in FLT3-ITD-mutated, relapsed or refractory AML.” (73)	19-77 anos	FLT3- ITD	76	NA
“Quizartinib, an FLT3 inhibitor, as monotherapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial.” (74)	69 (66-73) anos	FLT3 - IDT	248 Corte 1- 112; Corte 2- 136;	NA
“Efficacy and safety of quizartinib in Japanese patients with FLT3-ITD positive relapsed or refractory acute myeloid leukemia in an open-label, phase 2 study.” (75)	65 (31-81) anos	FLT3- ITD	32	NA
“Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD.” (76)	Grupo midostaurina: 54,1(18-70)anos Grupo controles históricos: 50,5(18-70)anos	FLT3- IDT	Grupo midostaurina: 283 Gupo Controles históricos: 305	Grupo midostaurina : 10 Gupo Controles históricos: 16
“Sorafenib Maintenance After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia With FLT3-Internal Tandem Duplication Mutation (SORMAIN).” (77)	54 (18,58-75,58) anos	FLT3- ITD	ITD positivo - 7; ITD negativo- 68; ITD ausente- 8;	NA

"A Phase II Study of Midostaurin and 5-Azacitidine for Untreated Elderly and Unfit Patients With FLT3 Wild-type Acute Myelogenous Leukemia."(78)	74 (59-85) anos	Nenhum doente com mutações <i>FLT3</i> -ITD ou <i>FLT3</i> -TKD		
"Sorafenib and omacetaxine mepesuccinate as a safe and effective treatment for acute myeloid leukemia carrying internal tandem duplication of Fms-like tyrosine kinase 3." (79)	50 (19-76) anos	FLT3 - ITD	44	3
"Midostaurin after allogeneic stem cell transplant in patients with FLT3-internal tandem duplication-positive acute myeloid leukemia." (80)	Grupo midostaurina 48(20-61) anos; Grupo controle 56(20-68)anos	FLT3- IDT	60	17
"Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation." (81)	47,9 (18-59)anos	FLT3 - TKD; FLT3- ITD	ITD com baixo RA -341; ITD com alto RA - 214	162
"Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML." (82)	62 (19-85) anos	FLT3- ITD; TKD D835 ou I836	328	FLT3-TKD 31 FLT3-IDT e FLT3-TKD 7
"Quizartinib <i>versus</i> salvage chemotherapy in relapsed or refractory FLT3-ITD acute myeloid leukaemia (QuANTUM-R): a multicentre, randomised, controlled, open-label, phase 3 trial." (83)	Grupo quizartinib 55 (46 -65) anos; Grupo quimioterapia de resgate 57,5 (44-66)anos	FLT3- ITD	367	NA
"Sorafenib maintenance in patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia undergoing allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation: an open-label, multicentre, randomised phase 3 trial." (84)	Grupo Sorafenib: 35(26-42)anos; Grupo controle: 35(26-43)anos;	FLT3- ITD	202	NA
"Clinical Outcomes in Patients with FLT3-ITD-Mutated Relapsed/Refractory Acute Myelogenous Leukemia Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation after Quizartinib or Salvage Chemotherapy in the QuANTUM-R Trial."(85)	Grupo Quizartinib: <u>com alo-TCPH</u> 49,5 (19-71) anos; <u>sem alo-TCPH</u> 58 (19-81) anos Grupo controle: <u>com alo-TCPH</u> 42,5 (23-63) anos; <u>sem alo-TCPH</u> 59(18-78) anos	FLT3 - ITD	367	NA

Tabela 10. Ensaios clínicos de fase I/II

Referência	Idades incluídas no estudo	Inibidor FLT3	Posologia(s)	Grupo experimental/ Grupo Controlo	N	Fase de tratamento	Follow-up
<i>Perl, Alexander E et al.</i> (66)	≥18 anos	Gilteritinib	Gilteritinib (20, 40, 80, 120, 200, 300 ou 450 mg)/dia	Escalada de dose ou expansão de dose	252	LMA r/r com mutações FLT3	6,5 meses
<i>Strati, Paolo et al.</i> (64)	≥ 18 anos	Midostaurina	Azacitidina: 75 mg / m ² nos dias 1–7 e Midostaurina: 2x 25 mg/dia ou 2x 50 mg/dia no dia 8–21 durante o primeiro ciclo e continuamente depois disso.	Combinação de Midostaurina e azacitidina	54	Doentes ilegíveis a receber a terapia padrão e os Doentes com LMA r/r independentemente do status mutacional de FLT3	-----
<i>Ravandi, Farhad et al.</i> (63)	≥18 anos	Sorafenib	Sorafenib: 2x200 mg/dia continuamente (28dias) ou 2x400 mg/dia continuamente (28dias)	Sorafenib + Azacitidina	43	LMA r/r com mutações FLT3	6 meses
<i>Smith, Catherine C et al.</i> (67)	24-82 anos	Pexidartinib	Pexidartinib: 2x (100 ou 200 mg) / dia continuamente (28 dias)	Escalada de dose e expansão de dose	90	LMA r/r com FLT3-ITD	-----

Fiedler, Walter et al. (65)	≥60 anos	Sunitinib	Nível dose 1: sunitinibe 25 mg / dia continuamente. Ou Nível de dose 2: 50 mg / dia (se não houver toxicidade registada com a dose 1)	Terapia combinada de sunitinib com indução padrão e consolidação com Ara-C	22	LMA recém-diagnosticada com mutações FLT3 -ITD ou FLT3 -TKD	24 meses
Altman, Jessica K et al. (68)	≥18 anos	Gilteritinib	≥80 - mg / dia gilteritinib	Escalada de dose e expansão de dose	95	LMA r/r com mutações FLT3- ITD	-----

Tabela 11. Ensaios clínicos de fase II

Referência	Idades incluídas no estudo	Inibidor FLT3	Posologia(s)	Grupo experimental/ Grupo Controlo	N	Fase de tratamento	Follow-up
Burchert, Andreas et al. (77)	≥ 18 anos	Sorafenib	Dose de nível 1: 12 x 200mg /dia sorafenib (2 semanas); Dose de nível 2: 3 x 200mg /dia de sorafenib (4 semanas) Dose total 4 x 200mg sorafenib; Continuamente durante 24 meses ou até a ocorrência de recaída ou intolerância	Sorafenib (n=43) Placebo (n=40)	83	Manutenção com sorafenibe após alo-TCPH na LMA com mutações FLT3 - IDT	41,8 meses

<i>Schlenk, Richard F et al.</i> (76)	18-70 anos	Midostaurina	Midostaurina 2 x 50 mg / dia	Grupo midostaurina (n=284) 198 doentes jovens (18-60 anos) e 86 mais velhos (61-70) anos	284	LMA recém-diagnosticada com mutações FLT3	28,9 meses
				Controlos históricos (n=415)			
<i>Serve, Hubert et al.</i> (70)	> 60 anos	Sorafenib	Sorafenib 2 x400 mg/dia	Sorafenib (n=102)	197	LMA recém-diagnosticada com mutações FLT3	29,3 meses
				Placebo (n= 95)			
<i>Cortes, Jorge et al.</i> (74)	≥ 18 anos (excluído idade > 85 anos) ou > 60anos	Quizartinib	200mg/dia ; 135mg/dia; 90mg/dia	Quizartinibe monoterapia coorte 1: ≥60 LMA r r dentro de 1 ano após a terapia de primeira linha;	333 coorte 1-157; coorte 2-176;	LMA r/r	6,15 meses
				Coorte 2: ≥18 com LMA r/r após QT de resgate ou alo-TCPH			

<i>Röllig, Christoph et al.</i> (71)	(18-60) anos	Sorafenib	400 mg 2x/dia nos dias 10-19	QT padrão mais sorafenibe (n = 134)	267	LMA recém-diagnosticado ou LMA secundária	36 meses
				QT padrão mais Placebo (n = 133)			
<i>Levis, Mark et al.</i> (69)	≥18 anos	Lestaurtinib	80 mg 2x dia , começando 2 dias após o termino da quimioterapia	Quimioterapia de resgate mais Lestaurtinib (n=112)	224	LMA com primeira recaída após uma primeira remissão de 1 a 24 meses. LMA confirmada e com uma mutação FLT3 (FLT3 / ITD ou FLT3 / D835).	Grupo Controlo- 41 dias Grupo lestaurtinib – 43 dias
				Quimioterapia de resgate (n=112)			
<i>Tomlinson, Benjamin K et al.</i> (78)	> 70 anos ou Doentes de qualquer idade (não adequados para a indução)	Midostaurina	midostaurina 2x75 mg /dia, nos dias 8-21 em combinação com azacitidina intravenosa a 75 mg / m ² nos dias 1-7	Combinação de midostaurina mais azacitidina	24	LMA com mutações FLT3 do tipo selvagem	-----

Zhang, Chunxiao et al. (79)	≥ 18 anos	Sorafenib	Sorafenib 200–400 mg duas vezes ao dia HHT administrada do dia 1 ao dia 7 (2 mg / dia no primeiro ciclo de 21 dias.	Combinação de sorafenib e HHT	44	LMA r/r (n=39) ou recém- diagnosticados (n= 5) com mutações FLT3-ITD	-----
Cortes, Jorge E et al. (73)	≥18 anos	Quizartinib	Quizartinib 30 mg /dia ou 60 mg / dia	Escalada de dose 30mg para 60 mg ou de 60 para 90 mg	76	LMA r/r com mutações FLT3 -ITD	2,5 meses
Maziarz, Richard T et al. (80)	18-70 anos	Midostaurina	Midostaurina 2x 50 mg /dia em doze ciclos de 4 semanas	Tratamento padrão mais midostaurina (n=30)	60	LMA com mutações FLT3-IDT após alo-TCPH	24 meses
				Tratamento padrão sem midostaurina (n=30)			
Lam, Stephen SY et al. (72)		Sorafenib	Administração contínua até intolerância / progressão da doença ou alo-TCPH	Combinação inibidores de FLT3 (Sorafenib) e HHT	24	LMA r/r com mutações FLT3-ITD ou inadequados para QT (idade avançada e comorbidades)	7,1 meses

Takahashi, Takeshi et al. (75)	≥ 20 anos de idade	Quizartinib	Quizartinib doses: 20 mg / dia, 30 mg / dia e 60 mg - A dose foi aumentada em doentes que não atingiram CR	Eficácia e segurança do quizartinib	37	LMA r/r com mutações FLT3 - ITD positiva	2,2 meses
---------------------------------------	--------------------	-------------	--	-------------------------------------	----	--	-----------

Tabela 12. Ensaios clínicos de fase III

Referência	Idades incluídas no estudo	Inibidor FLT3	Posologia(s)	Grupo experimental/ Grupo Controlo	N	Fase de tratamento	Follow-up
Stone, Richard M et al. (81)	(18-59) anos	Midostaurina	Midostaurina: 2x 50 mg/dia , nos dias 8 a 21	QT padrão e midostaurina (n=360)	717	LMA recém-diagnosticada com mutações FLT3	59 meses
				QT padrão ou Placebo (n=357)			
Perl, Alexander E et al. (82)	≥ 18 anos	Gilteritinib	Gilteritinib: 120 mg/ dia em ciclos de 28 dias	Gilteritinib (n=247)	371	LMA r/r com mutações FLT3	17,8 meses
				QT de resgate (n=124)			
Cortes, Jorge E et al. (83)	≥ 18 anos	Quizartinib	Quizartinib: 20-60 mg/dia em ciclos contínuos de 28 dias	Quizartinib (n= 245)	367	LMA r/r com mutações FLT3	23,5 meses
				QT de resgate (n=122)			
Xuan, Li et al. (84)	(18-60) anos	Sorafenib	Sorafenib: 2x400 mg/dia, 30-60 dias após o transplante.	Manutenção com Sorafenib (n=100)	202	LMA com mutações FLT3- ITD submetidos a alo-TCPH	21,3 meses
				Sem manutenção com sorafenib (n=102)			

<p><i>Ganguly, Siddhartha et al.</i> (85)</p>	<p>≥18 anos</p>	<p>Quizartinib</p>	<p>Quizartinib: 30 mg/dia (15 dias) e aumentado para quizartinibe 60 mg no dia 16 do ciclo 1</p>	<p>Quizartinib (n= 245) Submetidos a transplante (n=85)</p>	<p>367</p>	<p>LMA r/r com mutações FLT3 – ITD submetido a alo-TCPH</p>	<p>23,5 meses</p>
			<p>Ou se os doentes receberem inibidores CYP3A, a dose inicial é Quizartinibe: 20 mg (15 dias) e aumentada para 30 mg no dia 16 do ciclo 1.</p>	<p>Quimioterapia de resgate (n=122) Submetidos a transplante (n=19)</p>			